FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1962 - N° 128

Physiologie de la glande surrenale du nouveau-né

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernadette LORAS
née le 21 Novembre 1933
à LYON

EDITIONS DE L'A. G. E. L.
20, Rue François-Garcin — LYON
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0009

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNEE 1962 - N°

PHYSIOLOGIE de la GLANDE SURRENALE DU NOUVEAU-NE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 29 Juin 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par
BERNADETTE LORAS
née le 21 Novembre 1933
à LYON

EDITIONS DE L'A.G.E.L
20, Rue François Gardin - LYON
1962

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL , Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM.	HERMANN	Physiologie.
	CIBERT	Clinique urologique.
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique.
	DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique & hygiène mentale.
	ROCHET	Thérapeutique chirurgicale & chirurgie opératoi
	CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
	WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
	FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
	CROIZAT	Clinique médicale C.
	ENSELME	Chimie biologique et médicale.
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
	GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile.
	REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale.
	POLOSSON	Clinique gynécologique.
	PIGEAUD	Clinique obstétricale.
	BOURRET	Médecine du travail.
	LEVRAT	Clinique médicale A.
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
	DUCLOS	Clinique stomatologique.
	BERNHEIM	Clinique médicale infantile & hygiène du premier âge.
	JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie.
	NETIEN	Botanique et cryptogamie.
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
	BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
	DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
	ROCHE	Médecine légale et déontologie.
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie.

PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Cancérologie.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
KEHL	Histologie et embryologie.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	DORCHE	Technologie pharmaceutique.
	CIER J.-François	Physiologie.
	BERTOYE	Bactériologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie.
CHATONNET	Physiologie.
CIER André	Pharmacie chimique & pharmacologie.
PERROT	Chimie organique & toxicologie.

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine

FEROLDI	Anatomie pathologique.
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
DUROUX Emile	Anatomie.
BRETTE René	Thérapeutique.
DUMONT Louis	Histologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
MORET Robert	Physique.
BOUCHET Alain	Anatomie.
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique.
RIFFAT Georges	Hygiène.
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale.
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie.

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.
MALLEIN René	Chimie analytique.
GRAS Jean	Chimie biologique.
PEYRIN Jean-Olivier	Physique.

AGREGES EN EXERCICE

GUINET Paul	Médecine générale.
PONT Maurice	Médecine générale.
VIGNON Georges	Médecine générale.
REVOL Louis	Médecine générale.
PLAUCHU Marcel	Médecine générale.
TRAEGER Jules	Médecine générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale.
JAUBERT-de-BEAUJEU Michel	Chirurgie générale.
SAUTOT Jean	Chirurgie générale.
GUILLEMIN Georges	Chirurgie Générale.
BURTHIAULT René	Obstétrique.
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie.
FRANCOIS René	Pédiatrie.
FREIDEL Charles	Stomatologie.
DEVIC Michel	Médecine générale.
DESPIERRES Charles	Médecine générale.
de HOURGUES Georges	Chirurgie générale.
FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale.
COLOMB Daniel	Dermatologie.
COLIN Marcel	Médecine légale.
TOLOT François	Médecine du Travail.
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie.
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie.
DUMONT Martial	Obstétrique.
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie.
DURAND Louis	Urologie.
GARDE Alexandre	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
LARBRE François	Médecine générale.
MORNEX René	Médecine générale.
NORMAND Jean	Médecine générale.
MARET Gilbert	Chirurgie générale.
DESCOTES Jacques	Chirurgie générale.
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie.
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie.
HUGONNIER René	Ophtalmologie.
FAYSSE Robert	Orthopédie.
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie.
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. A. BERNHEIM Président

R. FRANCOIS

R. MORNEX

M. JEUNE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation .

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Le Docteur Joseph BERCHOUD

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

en témoignage d'affection .

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur M. BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous sommesvivement touchée qu'un Maître aussi éminent ait accepté la présidence de notre jury de thèse, l'honneur qu'il nous fait nous permet de lui manifester notre gratitude .

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère et respectueuse reconnaissance, pour son enseignement et pour l'aide bienveillante qu'il nous a toujours apportée .

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. JEUNE

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son élève et nous regrettons encore de n'avoir pu bénéficier de son brillant enseignement .

Nous lui sommes d'autant plus reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et l'assurons de notre respectueuse gratitude .

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS

Pendant un semestre nous avons eu le privilège de recueillir son enseignement.
Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger, c'est pour nous l'occasion de lui témoigner notre admiration et notre reconnaissance .

Monsieur le Professeur Agrégé R. MORNEX

Nous souhaitons que ce travail l'intéresse .
Nous sommes très heureuse qu'il ait voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse, et nous l'en remercions très vivement .

AU DOCTEUR Jean BERTRAND

Son accueil bienveillant a rendu très agréables nos premiers contacts avec la Science Endocrinologique. Nous sommes très sensible à l'intérêt constant qu'il porte à notre travail et lui en sommes très reconnaissante .

Nous tenons à le remercier plus particulièrement ici pour l'aide précieuse qu'il nous a obligeamment accordée dans l'élaboration de notre thèse, en mettant à notre disposition sa documentation et surtout en nous guidant de ses conseils et en nous faisant part de son expérience personnelle .

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

GENERALITES

HARTMAN en 1928 isole la Cortine, la première hormone Corticosurrénale . KENDALL, REICHSTEIN, WINTERSTEINER isolent de nombreux composés entre 1935 et 1945 .

VOGT en 1943 pratique les premières recherches de stéroides dans le sang de la veine surrénale in vivo .

BLOCH en 1945 observe la formation de progestérone à partir de cholestérol dans le placenta .

L'aldostérone a été isolée en 1945 simultanément par TAIT et WETTSTEIN .

Une sécrétion triple caractérise la cortico-surrénale

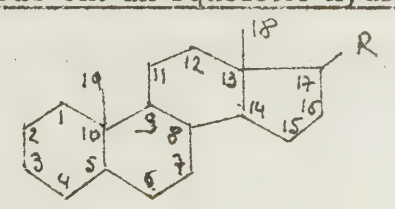
1° les minéraloides type aldostérone sont composés à 21 atomes de carbone .

2° les glucocorticoides ou corticoides type hydrocortisone sont également des composés à 21 C . Les plus importants possèdent une fonction oxhydrile sur le carbone 17 d'ou le nom global de 17-OH-CS.

3° les androgènes sont des composés à 19 atomes de carbone et un certain nombre d'entre eux sont des 17 CETO-stéroides .

4° on peut ajouter à ces principaux composés la progestérone à 21 atomes de carbone et les oestrogènes à 18 atomes de carbone secrétés en faible quantité .

Tous ont un squelette hydro-carboné commun



Les doubles liaisons sont situées soit en 4 - 5
soit en 5 - 6

Les "Points sensibles" du squelette sont les carbones 3-11-17

-en 3 de façon générale les composés actifs présentent une fonction cétone . Un groupement O H se voit soit dans les précurseurs soit dans les produits de dégradation .

-La présence d'une fonction O H en C 11 conditionne l'activité gluco-corticoide (BUSH 30)

- Sur le carbone 17 est fixée une chaîne latérale à 2 atomes de carbone pour les gluco- et minéralo corticoides . Un point important pour ces deux types de composés est la présence d'une fonction O H en α sur ce même carbone 17 , la chaîne latérale étant en position β . Beaucoup d'androgènes ont une fonction cétone sur le carbone 17 - . Dans le groupe oestrogènes, la présence d'un groupement O H en β semble indispensable à l'activité spécifique de ces composés (BUSH 30)

TECHNIQUES D'ETUDE

On a utilisé les surrénales de très nombreuses espèces animales en particulier bovins, rats, et souris . Chez l'homme pour les études in vitro on s'adresse soit aux surrénales pathologiques (cancer ou adénome) soit aux surrénales saines enlevées pour cancer du sein ou prélevées post-mortem .

1° IN VITRO

a) Les études histochimiques :

La précision de ces techniques est faible pour l'étude de la biosynthèse elle-même mais il peut être intéressant de savoir dans quelles conditions et dans quelles zones les glandes présentent des signes histologiques d'activité plus ou moins importants .

b) La perfusion des glandes isolées :

Permet une étude globale de la biosynthèqe (HECHTER 1953 DORFMAN , PINCUS)

c) Les tissus en survie :

On a pu extraire des glandes broyées ou des milieux de culture environ 70 stéroides, mais les manipulations risquent de créer des artéfacts.

On peut faire sunthétiser des stéroides à partir de précurseul s ordinaires ou surtout marqués . Les seuls employés en pratique

depuis 10 ans . On a utilisé pour celà des tranches, zones, broyats, fractions enzymatiques plus ou moins purifiées ... ce qui permet outre la recherche de composés formés, une certaine localisation de l'activité stéroidogénique . Il ne s'agit pas là de cultures de tissus proprement dites mais de coupes de glandes maintenues en survie grace à un milieu convenable, pendant les quelques heures nécessaires à la formation des stéroides étudiés . Mais ces méthodes présentent le grave inconvénient de créer des conditions très différentes de celles dans lesquelles se trouvent les glandes normalement .

2° IN VIVO :

a) Dans les urines :

1 - On trouve à la fois des métabolites ou produits d'élimination et les précurseurs des stéroides hormonaux . Les précurseurs se trouvent surtout si la stimulation est intense (tumeurs, traitement à l'A.C.T.H.) mais l'étude des stéroides urinaires ne permet pas de différencier la part cortico surrénale de celle du rein, foie etc ... dans l'élaboration des dites métabolites. Elle permet une étude du métabolisme plus que celle de la biogénèse du produit hormonal .

2 - Si l'on injecte un précurseur, le taux des stéroides qui en dérivent doit augmenter dans les urines . La précision est beaucoup plus grande si l'on utilise un précurseur marqué .

3 - Enfin on peut calculer la sécrétion de la glande surrénale à partir de métabolites isolés dans l'urine par le procédé de la dilution isotopique (PETERSON (218), COPE et BLACK (46) .

b) Le sang périphérique :

1 - On peut pratiquer les même études qualitatives et quantitatives que dans les urines .

2 - Une méthode de mesure de la sécrétion surrénale est basée sur l'étude de la disparition du sang périphérique des stéroides injectés au sujet (PETERSON 218).

3 - L'étude du sang de la veine surrénale in vivo

Pour que l'on admette qu'un produit soit sécrété par la surrénale elle-même, il faut que son taux dans la veine surrénale soit supérieur à son taux dans le sang artériel, dans le sang périphérique en pratique on a trouvé ainsi une vingtaine de stéroides, dont :

Le composé F.
- - B
La D.O.C.
L'aldostérone

La tétrahydrocortisone (T.H.E.)
- tétrahydrohydrocortisone (T.H.F.)
- déhydroépiandrostérone (D.H.E.A.)
- 11 β OH Δ 4 androsténedione
- Δ 4 androsténedione

On ne trouve les composés S et E que dans certains cas . On n'a jamais trouvé de progestérone dans le sang de la veine; chez l'homme on a pu pratiquer le prélèvement du sang de cette veine au cours d'interventions chirurgicales, donc dans des conditions non physiologiques .

Il faut d'ailleurs remarquer que le prélèvement de ce sang constitue en lui-même un stress ; ces 2 facteurs risquent de midifier la sécrétion normale .

d) La charge exogène :

L'injection intraveineuse d'un stéroide donné à doses pharmacologiques facilite l'étude dd son métabolisme , en augmentant en quantité les composés que l'on peut doser et isoler dans le sang et les urines ;on peut notamment étudier la vitesse de disparition de ce composé, c'est à dire, en pratique, les fonctions hépatique et rénale .
Cependant, on peur objecter que les doses supra-physiologiques, pouvaient modifier le catabolisme . On pallie à cet inconvénient, en utilisant des doses-traceurs des stéroides radioactifs, dont le repérage est aisé en dépit de quantités trop faibles pour pratiquer un trouble quelconque dans l'organisme .

HISTOLOGIE : LES CARACTERES DU TISSU ADULTE

1° MORPHOLOGIE

Les glandes surrénales à l'état adulte, présentent classiquement la forme de virgules ou de bonnets phrygiens, de 5 à 6 centimètres de diamètre, pour moins d'un cm. d'épaisseur. A elles deux, elles pèsent environ 12 grammes .

Une coupe de l'un de ces organes permet de retrouver les deux glandes distinctes réunies sous la même enveloppe de tissu conjonctif :

A la périphérie, la cortico surrénale forme une couche irrégulière de quelques mm. d'épaisseur.

La majeurepartie de l'organe, la plus profonde, est occupée par le tissu médullaire, ou glande médullo-surrénale, centrée sur la veine surrénale .

2° HISTOLOGIE

La cortico-surrénale est formée de 3 zones plus ou moins

faciles à distinguer selon les sujets .

La zone glomérulée :

est la zone la plus superficielle, sous-capsulaire .

Elle occupe environ 15% du cortex, mais son épaisseur peut varier considérablement . Il est d'ailleurs souvent difficile de préciser la limite entre la zone glomérulée et la zone fasciculée sous-jacente .

Chez l'homme, les cellules en sont groupées en amas ou " glomérules" .

Ces cellules sont de petite taille, polyhédriques . Le noyau, central, petit, est très fortement coloré par l'hématoxyline .
Le cytoplasme, légèrement basophile, est riche en mitochondries très fines .
Cette zone est bien pourvue de lipides .
Les méthodes histochimiques l'ont également montrée riche en ribonucléoprotéines et contenant en abondance les déshydrogénases du cycle de KREBS . (CARR 33)

La zone fasciculée :

Elle forme environ 75 % du cortex .

Les cellules y sont groupées en colonnes, séparées de minces capillaires à revêtement endothélial continu .
Les cellules sont polyhédriques, leur noyau apparait vésiculeux et clair.
Le cytoplasme, clair, contient de très nombreuses enclaves lipidiques sphériques. De très fines mitochondries granuleuses sont éparpillées dans tout le cytoplasme .
Ces cellules sont dites " cellules claires" , ex-spongiocytes, car les lipides disparaissant sur les préparations fixées, leur cytoplasme apparait criblé de trous .
Cette zone est riche en lipides . Ces lipides sont principalement le cholestérol et ses précurseurs . On ne trouve que très peu de stéroides dans ces cellules (CARR 33)

La zone réticulée :

La plus interne, se trouve au contact direct des cellules médullaires.
Son épaisseur varie beaucoup, mais forme en moyenne 10% du cortex .
Les cellules y sont groupées en îlots séparés de très nombreux capillaires de type sinusoide, c'est à dire à parois discontinues. Les cellules sont petites, irrégulièrement polynédriques avec un noyau vésiculeux .
Le cytoplasme, éosinophile, est dense, bourré de mitochondries et contient des enclaves de grains lipochromes .
Le réticulum endoplasmique est abondant .
Ces cellules sont dites "sombres" ou "compactes" .
Pauvres en lipides et en cholestérol , elles sont par contre riches en enzymes .

Les mitoses :

Elles sont rares dans les conditions physiologiques.

Pour les zones fasciculée et réticulée elles n'ont lieu que dans les cellules compactes et jamais dans les cellules claires(CARR 33)
Elles n'auraient lieu que dans la zone glomérulée, pour SYMINGTON.
Cependant, la théorie de la migration centripète, avec multiplication cellulaire dans la zone glomérulée, sécrétion dans la zone fasciculée, et dégénérescence dans la zone réticulée, est très fortement combattue .

On peut observer des mitoses si une régénération est nécessaire : expérimentalement, après injection d'un produit nécrosant comme l'Op'DDD chez le chien; et chez l'homme, après surrénalectomie partielle .

L'A.C.T.H.

Elle ne provoque aucune modification dans la zone glomérulée .

Par contre, dans la zone fasciculée, des cellules claires se transforment et acquièrent les caractères cytologiques et histochimiques des cellules sombres . On observe alors des îlots de cellules des 2 types dans la zone fasciculée .
Si la stimulation est prolongée, toutes les cellules claires peuvent prendre le type de cellules sombres .

Le rapport exact de ces modifications histochimiques avec la corticoidogenese est inconnu, mais on observe en même temps, une augmentation du taux des corticoides dans la veine surrénale (GRANT & collaborateurs 99) .

Le stress provoque les même modifications que la stimulation à l'A.C.T.H.

3° Les surrénales accessoires

Des surrénales accessoires sont découvertes assez fréquemment chez l'homme .

De volume variable, parfois microscopiques, elles peuvent atteindre 1 cm. de diamètre. On en trouve souvent plusieurs chez un même sujet .

Elles peuvent contenir uniquement du tissu médullaire, ou du tissu cortical, ou bien les deux tissus disposés comme dans les surrénales normales .

Les surrénales accesseires mixtes se rencontrent près des surrénales normales, dont elles seraient des fragments détachés pendant le cours de la vie embryonnaire. Les surrénales accessoires à tissu purement médullaire sont situées le long du système sympathique . Celles à tissu uniquement cortical se trouvent au voisinage des glandes génitales, souvent dans l'épaisseur du ligament large chez la femme, dans la région de l'épididyme chez l'homme. Ces deux derniers types de surrénales se sépareraient de l'ébauche principale avant la pénétration des cellules de l'autre type .

Ces surrénales accessoires sont fonctionnelles, et répondent à L'A.C.T.H. comme les surrénales normales .

4° Localisation des sécrétions

a)- Androgènes, oestrogènes , progestérone.

sont sécrétés dans les testicules, les ovaires, le placenta, les glandes surrénales, le foie et le rein même pour certains androgènes et oestrogènes.

Seuls les gluco et minéralo corticoides sont caractéristiques de la surrénale .

b)- Dans la glande surrénale

In vitro, avec des surrénales humaines, on a observé :

- que la zone glomérulée formerait le composé B et l'aldostérone .

- pour les zones fasciculée et réticulée , les cellules compactes de la zone réticulée sont pauvres en lipides, mais riches en enzymes, déshydrogénases du cycle de KREBS, phosphatases acides et alcalines, et riches en acides ribonucléiques .

La zone fasciculée est formée de cellules claires, riches en lipides, mais pauvres en enzymes (déshydrogénases, phospatases) pauvres en ribonucléoprotéines . Sous A.C.T.H., les cellules claires se transforment en cellules sombres . On pouvait en conclure que la zone fasciculée forme les précurseurs, et que la zone réticulée, effectue les dernières hydroxylations, conduisant aux composés F et B .

En fait, la 11 β hydroxylation peut se faire dans les deux zones . On peut penser que la zone réticulée suffit à assurer la sécrétion dans les conditions physiologiques . La zone fasciculée contient des réserves (le cholestérol et ses esters) et se met à sécréter si la stimulation A.C.T.H. augmente . SYMINGTON (250)

Dans cette théorie, androgènes et oestrogènes sont sécrétés par les même cellules sombres .

Elle n'est cependant pas admise par tous. Pour JONES, la zone fasciculée sécrète les composés en C 21, et la zone réticulée les composés en C 19 et C 18 .

c)- Localisation dans les cellules

Les fractions enzymatiques qui scindent la chaîne latérale du cholestérol, et la 11 β hydroxylase sont mitochondriales .

Les autres enzymes sont situés dans les microsomes ou bien dans le cytoplasme .

Selon HAYANO & coll (109) les enzymes s'adsorberaient en des points spécifiques de la surface mitochondriale, et les stéroides seraient transportés de l'un à l'autre .

BIOGENESE

1° Le point de départ est commun aux 3 lignées de stéroides

Il s'agit du cholestérol, et, plus éloigné, du groupement acétate.

Le cholestérol

L'apport alimentaire est faible. Le cholestérol est essentiellement synthétisé dans le foie, le derme, et de nombreux tissus. Dans la surrénale, il est synthétisé uniquement pour les besoins de la stéroidogenèse. Cependant, la glande pourrait peut-être utiliser aussi le cholestérol exogène, c'est à dire venu du sang .

La synthèse du cholestérol se fait à partir de l'acétyl CoA . Elle nécessite une trentaine d'étapes. Sa régulation est assurée par un mécanisme feed-back . Tout ce qui inhibe cette synthèse inhibe par conséquent celle des corticoides (TRIPARANOL par ex.)

L'acetyl CoA

C'est un précurseur des stéroides par l'intermédiaire du cholestérol.

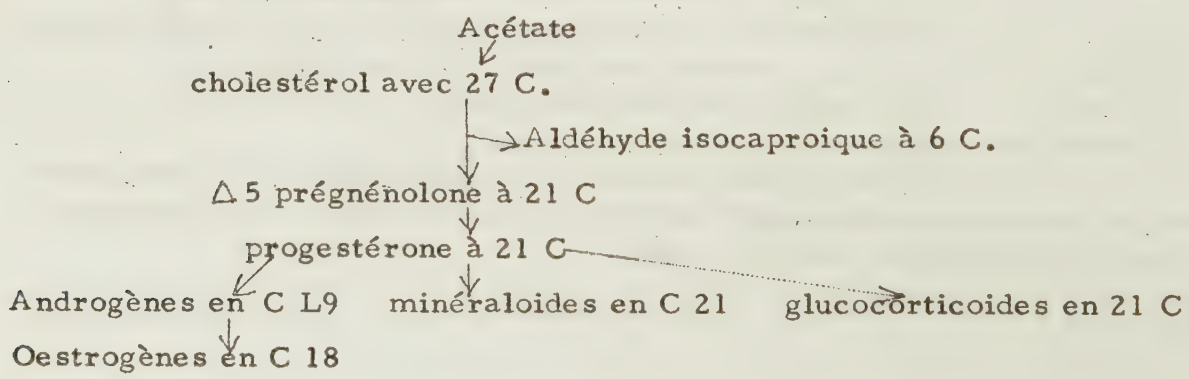
Il pourrait également former directement certains composés tels que la D.H.E.A. et la △ 5 prégnénolone, comme semblent l'indiquer diverses expériences :

- HECHTER (112 bis) à partir d'acétate 1-C-14, obtient des stéroides marquées à activité spécifique supérieure à celle du cholestérol. HEARD (111) toujours à partir d'acétate 1-C-14, a pu obtenir des stéroides marqués, mais pas de cholestérol marqué toujours .

Cependant cette voie métabolique n'est pas toujours prouvée absolument. Si elle existe, elle serait indépendante de L'A.C.T.H; : l'A.C.T.H. augmente de I 800 % l'incorporation du cholestérol marqué dans les stéroides, mais n'augmente que de 40% celle de l'acétate dans les même conditions. (STONE & HETCHER (248) .

Les étapes , Telles qu'elles sont connues actuellement ont toutes été prouvées in vitro à l'aide de précurseurs marqués et par isolement de chacun des produits .

Le schéma général de la biosynthèse est le suivant :



2° Stéroides en C 21

A- Schéma de la biogénèse

Le schéma classique, où se succèdent le déplacement de la double liaison, et les hydroxylations 17,21,11 dans l'ordre, n'est pas réel. Toutes les étapes peuvent se faire dans n'importe quel ordre .

B- Les enzymes et facteurs de la biogénèse

a) Les enzymes

- La desmolase, mitochondriale, exige le TPNH et oxygène moléculaire. L'A.C.T.H. agit à son niveau, entre autres points d'action .

- Les déshydrogénases

La 3 β ol deshydrogénase des microsomes est complétée par la Δ 5-céto-3 isomérase du cytoplasme . Elle utilise le DPNH.

Elle est spécifique des réactions suivantes :

Δ 5 pregnenolone ⟶ progestérone
17-OH Δ 5 pregnenolone ⟶ 17-OH progestérone
D.H.E.A ⟶ 4 androsténedione

La 11 β ol deshydrogénase transforme :

Le composé F ⟶ composé E

Le composé B ⟶ composé A

Elle est peu active in vivo .

- Les hydroxylases

On trouve ces enzymes dans de nombreuses étapes :

Squalene ⟶ lalostérol
20 OH cholestérol ⟶ Δ 5 prégnenolone
Hydroxylations en 21, 17, 11, 18 chez l'homme
sur presque tous les carbones chez les micro-organismes .

Elles ont les propriétés communes suivantes :

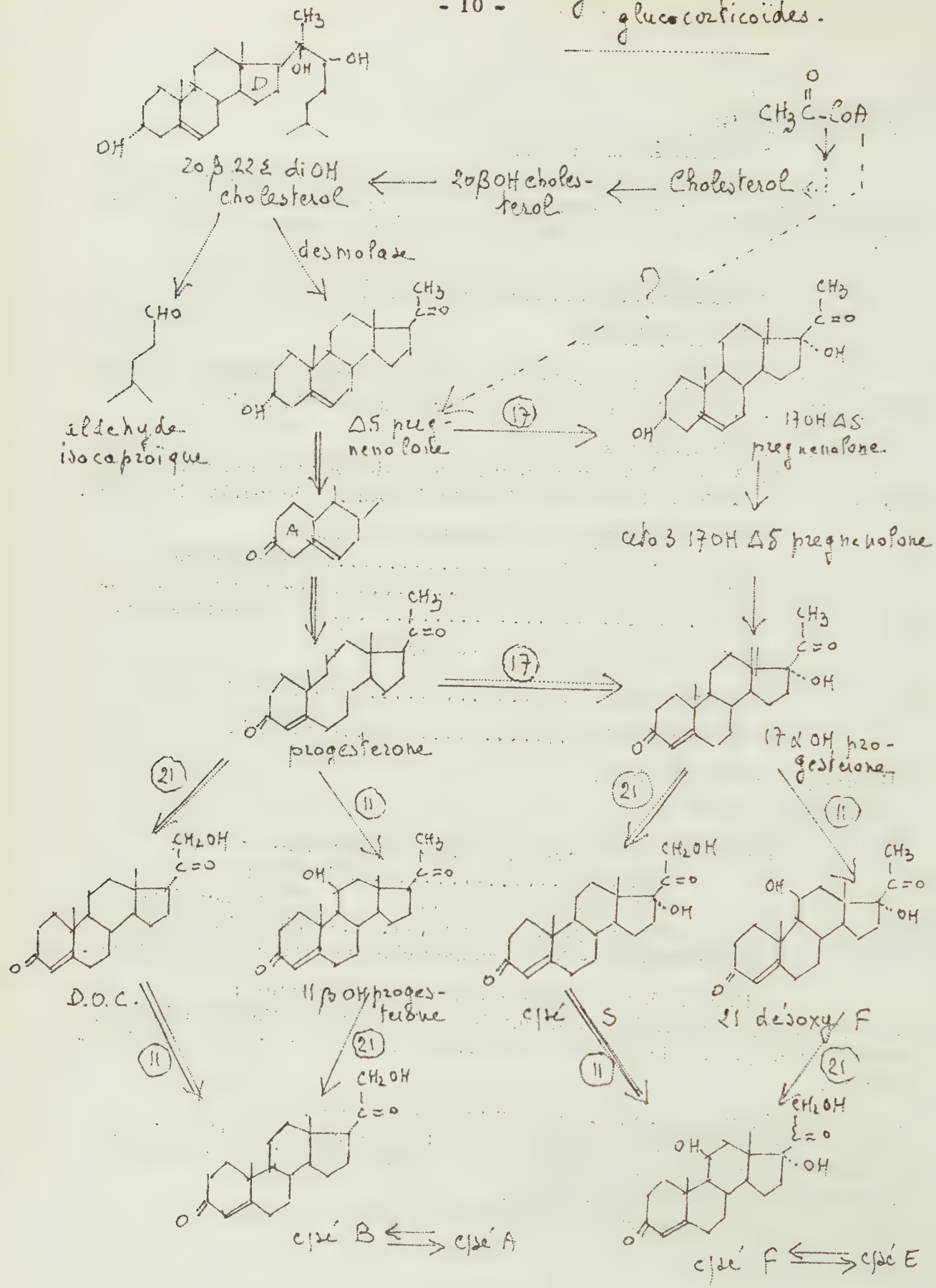
- Toutes exigent l'oxygène moléculaire (l'oxygène de l'eau est inactif, comme l'ont prouvé les expériences avec $H_2 O^{18}$) il s'agit donc d'oxydation .

- Toutes exigent T.P.N.H. et d'autres coenzymes .

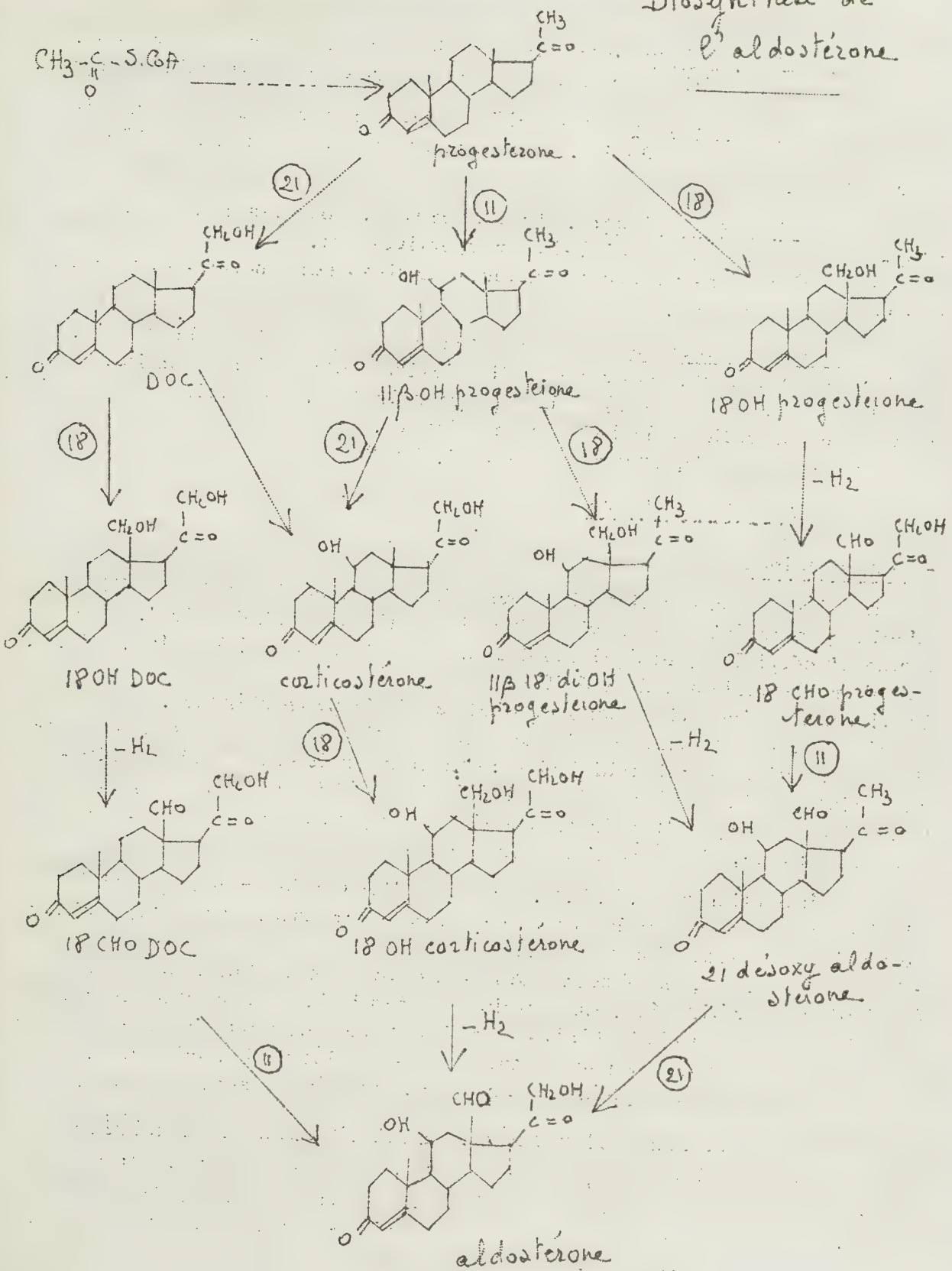
Leur mécanisme d'action est mal connu : il y aurait formation d'un ion O^+ actif qui attaquerait directement la molécule, l'enzyme indiquant uniquement le carbone à attaquer .

Plusieurs systèmes seraient d'ailleurs possibles .

Biosynthèse des glucocorticoïdes.



Biosynthèse de l'aldostérone



La 21 hydroxylase se trouve dans les microsomes des 3 zones . Elle n'existe qu'en faible quantité dans les autres tissus stéroidogéniques.

La 17α hydroxylase est spécifique des zones réticulée et fasciculée de la glande surrénale . Les autres tissus contiennent la 17 β hydroxylase .

Les 11 β hydroxylases . Il y en aurait 3, pour les composés
17 C-H 17 C=O 17 C-OH respectivement.
Ces enzymes sont tout à fait spécifiques du tissu surrénalien, et inhibés par la METOPIRONE .

La 18 hydroxylase a pour substrat le composé B et la D.O.C. qui forment aussi l'aldostérone . Elle n'existe qu'en faible quantité, dans les mitochondries (?) de la zone glomérulée . Son action est complétée par celle de la 18 déshydrogénase .
Travaux de HAYANO, DORFMAN & coll. (109)

b) Autres facteurs

- Les vitamines

La vitamine PP ou nicotinamide forme le coenzyme des TPNH & DPNH.
L'acide panthoténique intervient dans la synthèse du cholestérol, sous forme d'acétyl CoA, et également dans le système sensible à l'A.C.T.H. qui libère le cholestérol estérifié .
La vitamine A intervient dans la synthèse de la progestérone .
Le rôle exact de la vitamine C est inconnu. C'est un agent d'oxydo-réduction. Son action serait inhibitrice : elle inhiberait la desmolase mitochondriale, qui transforme le cholestérol en Δ 5 pregnenolone, et à haute dose (60%) la 11 β hydroxylation . On peut noter en faveur de cette hypothèse, l'observation suivante :

L'injection de A.C.T.H. provoque l'afflux de grande quantité d'acide ascorbique dans le sang de la veine surrénale, avant l'apparition de produits de sécrétion spécifiques .
- Sous ACTH . , on observe dans les cellules compactes des zones fasciculée et réticulée , une diminution des lipides et du cholestérol libre (mais non du cholestérol estérifié) et une augmentation des enzymes du cycle de KREBS, des phosphatases et des acides ribonucléiques. Les rapports exacts de ces phénomènes avec la biogénèse sont inconnus.

c) Importance quantitative et la qualitative de la sécrétion

La sécrétion est constante, à cause de la très grande rapidité d'élimination (1/2 vie du composé F 60 à 90 mn. 1/2 vie de l'aldostérone 32 mn. (TAIT et coll (252) mais son intensité subit des variations temporaires assez régulières .

1) du point de vue quantitatif

Le Taux anguin ne peut permettre une appréciation précise, car il faut faire la part de la dégradation simultanée .
Le Taux urinaire de 24 h. est valable si la dégradation est constante, et le rein normal . Mais la mesure directe par les méthodes de dilution isopique sont beaucoup plus précises .

Les chiffres obtenus varient légèrement selon les auteurs . On peut citer comme chiffres moyens (Conférence de GLASGOW 222)

Composé F dans les conditions normales 10-30 mg/24 h
sous A.C.T.H. ..... 100-250mg/24 h
Corticostérone ..... 2,5 mg/24 h
Composé S ..... 2,5 mg/24 h
Aldostérone ..... 80-100 Y/24 h
150-400 Y/24 h
(Y = gamma ou microgramme) PETERSON (218)

moins de 2% de la D.O.C. sécrétée passe dans le sang. Le reste est hydroxylé en 11 ou en I8 .

2) Qualitativement

Le rapport F/B = 4 à 10 chez l'homme, c'est à dire qu'il y a sécrétion de 4 à 10 fois plus de composés F que de B.

Ce rapport varie avec chaque espèce animale.

Le composé S et la D.O.C. ne sont trouvés qu'en traces chez les adultes normaux. On trouve parfois le composé S dans le sang et les urines après une forte stimulation à l'A.C.T.H.

Les composés A et E ne sont trouvés que très inconstamment et rarement :

WILLIAMS trouve 8 Y de F/100 cc de plasma d'adulte
3,7 Y de E/ - - - -
3,7 Y de A/ - - - -

et KLEIN et coll (147) trouvent de la THA dans le plasma d'enfants après A.C.T.H.

Cependant, la plupart des auteurs ne trouvent que du somposé F par chromatographie de plasma de sujets normaux .

Si les variations individuelles sont assez marquées pour les taux de 17-0H-CS du sang et des urines, l'âge ne semble pas jouer de rôle .

Par contre, les variations nyctémérales sont actuellement bien connues : le taux sanguin passe par un maximum entre 8 et 10 h. du matin, et décroit progressivement jusqu'à un minimum sitié entre minuit et 2 h. du matin , pour remonter ensuite . (MIGEON 131) Ces variations semblent attribuables à des midifications dans l'intensité de la sécrétion elle-même. (PETERSON 218) .

d)- Le transport plasmatique, la diffusion et le métabolisme périphérique des glucocorticoides .

Ces produits de sécrétion sont déversés dans le sang .

a) La plus grande partie des composés plasmatiques circule liée à des protéines comme de très nombreuses substances.

Ces liaisons ne sont pas de nature chimique. Elles sont plus ou moins faibles selon les stéroides, mais toujours facilement réversibles.

La protéine spécifiquement chargée du transport des I7-0H-CS a reçu le nom " Corticoid Binding Globuline" (C.B.G.) ou (Travaux de SANDBERG & SLAUNWHITE 234-235) DAUGHADAY (56-57)

C'est une globuline, présente dans la fraction IV-4 de COHN, et migrant dans la fraction α 1 à l'électrophorèse.

On ne peut la doser directement. On peut seulement apprécier , pour un plasma donné , l'importance de la fixation d'hydrocortisone marquée ajoutée en quantité connue .

Cette protéine a révélé une très grande affinité pour les corticoides. Dans les conditions physiologiques (10 à 20Y/100 cc de plasma)elle est déjà presque totalement saturée . Elle le serait pour des taux de 30 à 40 Y/100 cc (SANDBERG 235) ou même inférieurs (MILLS 201)

Lorsque la concentration en cortisol augmente dans le plasma, le surplus est fixé sur l'albumine. L'affinité de l'albumine est environ 6000 fois moindre que celle de la C.B.G., mais, abondante dans le plasma elle peut fixer des quantités importantes de corticoides .

Ainsi DAUGHADAY (56) cite ces chiffres, valables pour le composé F :

pour	I4,2 Y/100cc	61 Y/100cc
sur α globuline.....	13,7 Y	.....16,6 Y
sur l'albumine	0,4 Y	.....26,9 Y
libre	0,2 Y	.....17,5 Y

Un point est à remarquer : l'albumine commence à fixer le composé F que s'il est présent en quantité importante .
La portion ultrafiltrable augmente considérablement avant que l'albumine n'entre en jeu. D'après MILLS (201), jusqu'à 15-20 Yde F/100 cc, 96% en sont liés à la transcortine. Au delà, la portion totalement libre de composé F augmente jusqu'à former 28% du total, chiffre atteint vers 50-60 Y/100 cc. Au delàs, se pourcentage n'augmente plus. Tout l'excès de composé F se fixe sur l'albumine .

Seuls, l'hydrocortisone, la corticostérone, le composé S et la 17-0H- progestérone semblent liés à la C.B.G. (SANDBERG et SLAUNWHITE (236) . Le composé B circule lié à la C.B.G. pour 98 à 99% . (MILLS 201)

L'albumine, elle, transporte plus de 90% de la progestérone sanguine (WESTPHAL 277) et presque tous les oestrogènes (SLAUNWHITE et SANDBERG 242) .

Il faut remarquer que le composé F physiologiquement actif, est celui qui est capable de diffuser hors des vaisseaux sanguins, dans les liquides intersticiels, baignant les cellules, c'est à dire qu'il s'agit essentiellement du composé F non lié à des protéines. Son taux est donc très faible .

Le métabolisme péphérique des corticostéroides est très mal connu.

Ces composés ne semblent pas pénétrer dans les cellules, sauf les globules rouges qui fixent 4 à 20% des corticoides circulant (MIGEON) et dans les cellules hépatiques .

Au delà du plasma, les corticoides diffusent dans un " volume apparent de distribution " (travaux de PETERSON 218)

Lorsqu'on injecte par voie intra-veineuse à un sujet quelconque du composé F marqué à activité spécifique connue, en quantité connue, on peut suivre par des dosages successifs la disparition de la radioactivité du plasma. En extrapolant au temps zéro, c'est à dire au moment même de l'injection du composé marqué, on obtient, pour le composé F du plasma, une activité spécifique inférieure à celle du produit injecté. Ce dernier, c'est à dire le composé F marqué, a été dilué par le composé F endogène .

De cette dilution, on peut calculer la quantité de composé F rapidement mélangeable au F plasmatique, c'est à dire, en quelque sorte apprécier l'importance de la réserve de composé F immédiatement disponible pour l'organisme. Cette quantité constitue le "pool" ou "miscible pool" des auteurs anglo-saxons .

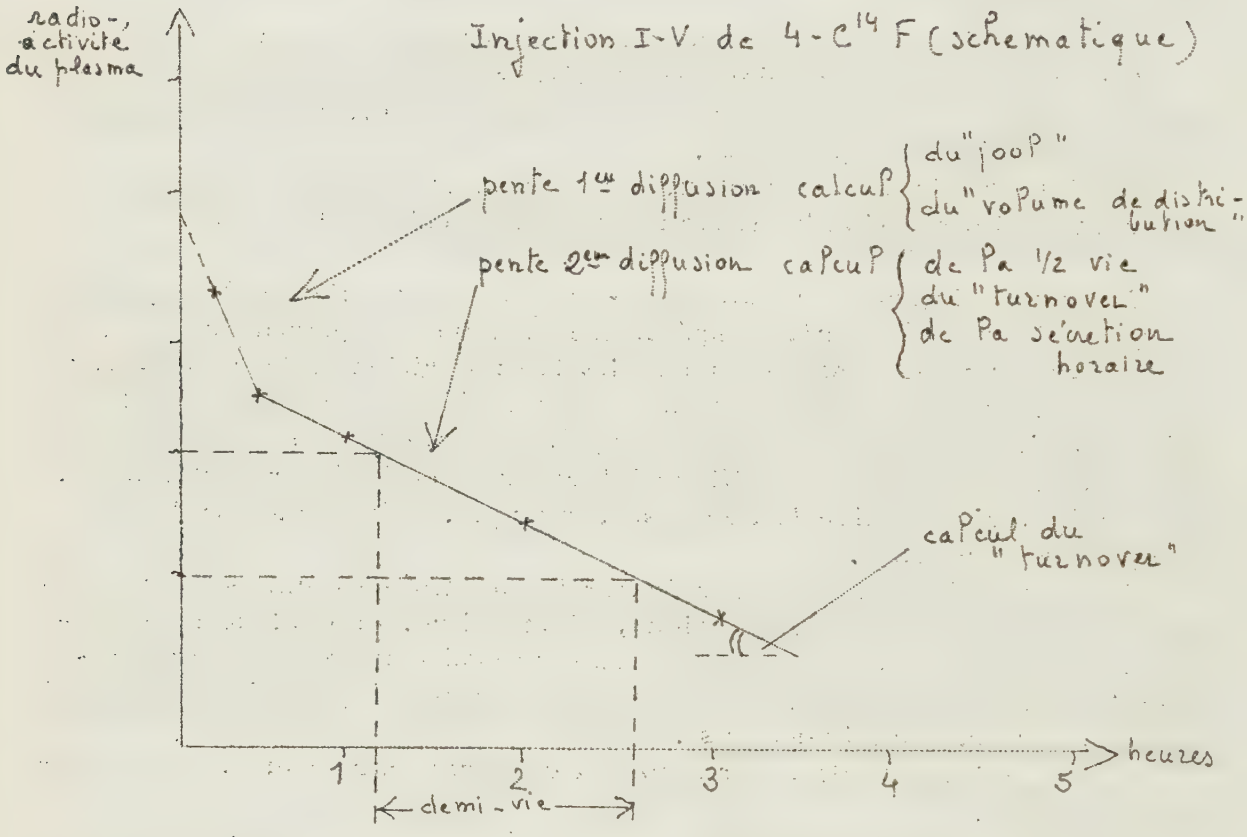
Le "pool" des adultes normaux est compris entre 1 et 2,5 mg. pour le composé F.

Connaissant le "pool" et la concentration plasmatique du composé F il est facile d'en déduire le volume de liquide dans lequel il se répand. C'est le"volume apparent de distribution " du composé F Chez l'adulte normal, ce volume est de 10 à 20 litres. On peut le concevoir correspondant au liquide extracellulaire (plus les globules et les cellules hépatiques ?) mais beaucoup d'auteurs préfèrent ne pas lui attribuer une existence anatomique, car rien ne prouve que le composé F soit partout à la concentration même où il est dans le plasma.

Une deuxième diffusion, plus lente, complète d'ailleurs cette première diffusion, théoriquement instantanée :

Si on admet que le "pool" reste constant, la quantité de nouveau stéroide, sécrétée par la surrénale, qui rentre est égale à la quantité de stéroide (marqué et non marqué) éliminée par le foie, donc disparaissant du foie. Cette valeur peut être déterminée de la pente de la 2ème

partie de la droite d'activité spécifique décroissante . La pente de cette droite représente le " turnover" c'est à dire la fraction du "pool" remplacée par unité de temps (heure) ou nombre de fois par heure ou le "pool" est remplacé . Le "turnover" d'adulte normal vaut environ O,5 c'est à dire que le "pool" est totalement renouvelé en 2 heures. Ceci permet donc de calculer la sécrétion .



Les même études peuvent se faire pour n'importe quel stéroide, pourvu qu'il ne participe au cycle entérohépatique, car la réinjection constante fausserait les résultats .

Pour le composé B, PETERSON trouve un pool de 200 à 400 Y, avec un volume de distribution apparent identique à celui du composé F.

Quelques points sont plus intéressants ici :

- Si le volume apparent de distribution varie, la cortisolémie changera, sans qu'il y ait modification des sécrétions. Ce phénomène peut jouer chez le nouveau né , chez qui la répartition de l'eau intra et extra cellulaire subit de profondes modifications .

- C'est essentiellement le composé F libre c'est à dire non lié aux protéines qui diffuse . La partie liée à la C.B.G. de faible P.M. pourrait peut-être quitter les vaisseaux sanguins (HOET & Coll.117)

- On peut calculer la sécrétion surrénale d'après les données fournies par ces études .

Le "pool"

Le taux de renouvellement du "pool", ou "turnover rate" .

La sécrétion horaire de la glande est égale au produit du "pool" multiplié par le "turnover" .

Cette méthode recoupe les résultats de celle basée sur la dilution des isotopes par les métabolites urinaires . La première mesure la sécrétion de 24 heures, la seconde la sécrétion d'une ou de quelques heures .

E - Les hypercorticoidémies

Elles peuvent avoir des causes différentes, dont l'une ou plusieurs joueront .

- Excès de sécrétion (injection d'A.C.T.H., CUSHING)
- Ralentissement de la dégradation (mourant, cirrhose)
- Diminution du volume de distribution.
- Modification de la clearance rénale .
- Toute augmentation de la C.B.G. plasmatique s'accompagne d'une élévation secondaire du taux des 17-OH-CS, qui a pour but de maintenir au taux normal la quantité de composé F non fixé, susceptible de diffuser . Ce mécanisme joue après injection d'oestrogènes, par exemple .

F - L'aldostérone dans le sang :

Elle n'existe dans le sang qu'en traces, échappant à tous les dosages .

Son taux, calculé d'après la sécrétion et le "turnover" rate" est inférieur à O,O1 Y/100 cc de plasma (TAIT & Coll. 252), compris entre 0,04 et 0,08 Y pour (PETERSON (218).

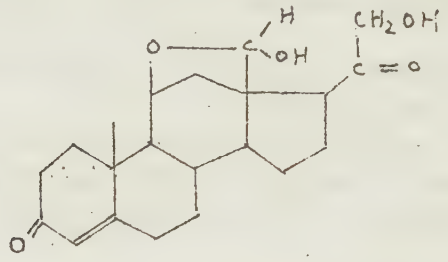
Elle semble circuler liée à une protéine spécifique, qui n'est pas la transcortine . (MILLS 201) 60% environ de la quantité totale sont liés à cette protéine mais beaucoup plus faiblement que le composé F à la transcortine, si bien qu'elle diffuse beaucoup plus rapidement que ce dernier composé .

Les mesures de dilution isotopique dans le plasma (PETERSON 218) ont montré l'existence, pour l'aldostérone d'un "pool" très faible, de l'ordre de 10 Y, et d'un volume apparent de distribution très supérieur à celui du composé F : environ 30 litres pour TAIT & Coll . (252) .

G - Mode d'action physiologique :

L'aldostérone :

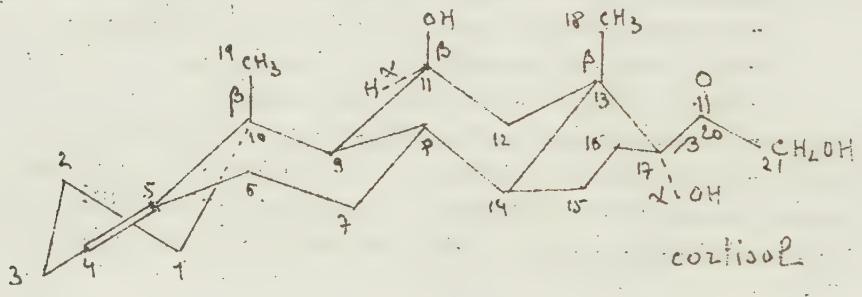
serait active sous forme hémi-acétal



Pour les gluco corticoides ,

Selon BUSH (30) " leur seul travail serait de s'assoir sur le récepteur" et ce serait le complexe hormone-recepteur qui possèderait l'activité physiologique .

Les étude de difraction de rayons X sur les cristaux de corticoides ont démontré la structure suivante :



avec un cycle A rigide

B / C Trans :

un cycle D pentagone contraint

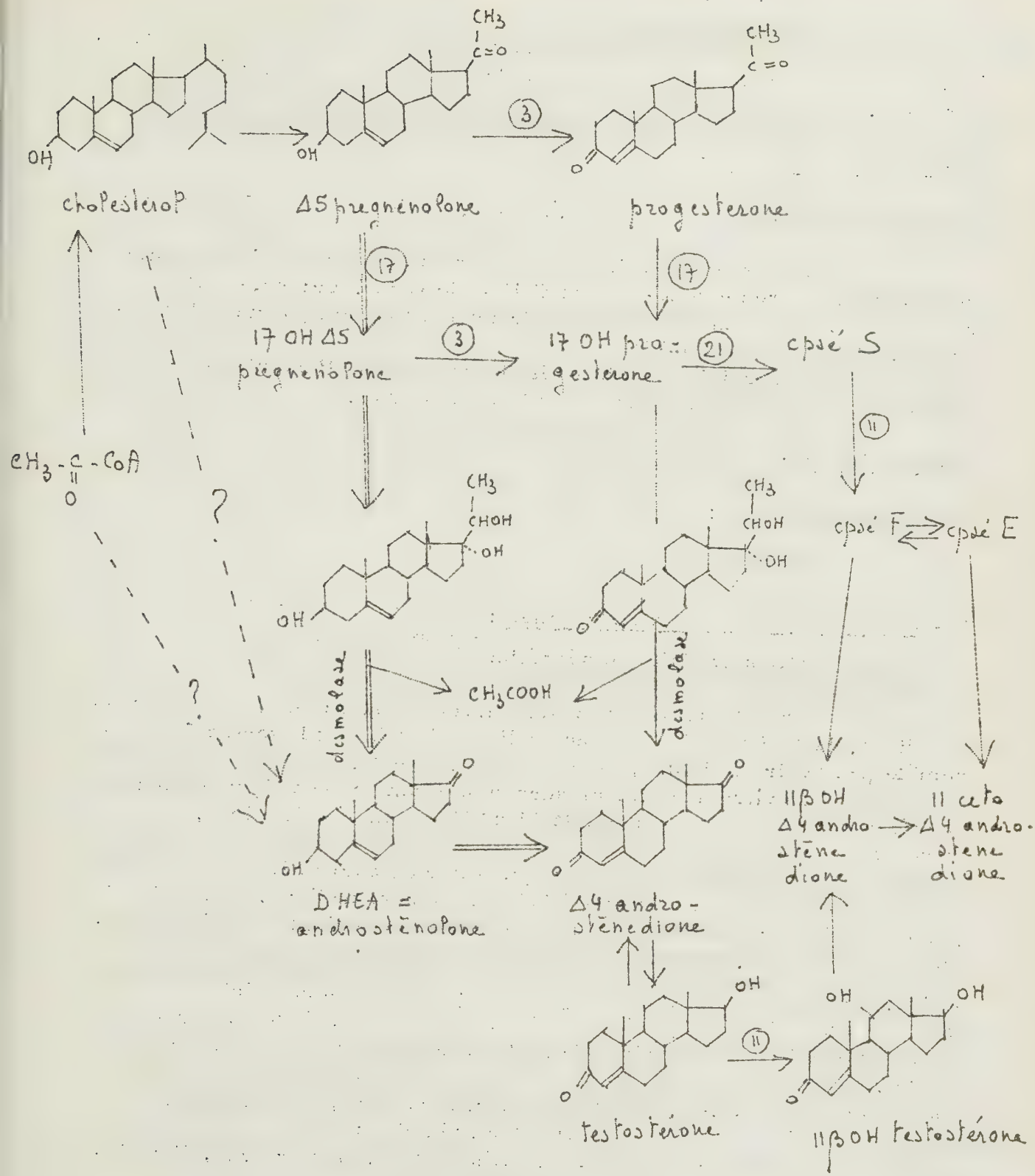
Le stéroide hormonal se lierait au récepteur par la face β en plusieurs points :

Les cycles A et B demeurent indépendants, mais les carbones 20 et 21 contractent des liaisons H ou semi-polaires plus ou moins spécifiques .

La liaison la plus importante est une liaison H tout à fait spécifique du groupement 11 β OH avec le récepteur, ce groupement 11 β OH étant en position axiale .

Ceci concerne par exemple le composé F. La cortisone serait inactive physiologiquement : si elle possède une fonction cétone en 11, fonction qui peut former des liaisons H , cette fonction est en position équatoriale. Il y a empêchement stérique, donc inactivité .

Le groupement 11 β OH semble indispensable à l'activité gluco corticoide. La cortisone n'est active en thérapeutique que parcequ'elle peut se transformer réversiblement en hydrocortisone dans l'organisme .



Biosynthèse des stéroides en C 19

3° - Les stéroides en C 19

La sécrétion de ces composés à lieu dans les testicules, ovaires, placenta, glandes surrénales, et même foie et reins pour certains .

A - Le point de départ :

La voie cholestérol - Δ 5 prégnénolone semble être la plus importante .

Il pourrait y avoir également rupture de la chaîne latérale du cholestérol directement entre le C 17 et le C 20 . Les surrénales de rats qui ne contiennent pas de 17α hydroxylase forment pourtant des androgènes (DORFMAN 76-77)

Une troisième voie irait directement de l'acétyl CoA aux androgènes (DHEA) sans passer par le cholestérol .

B - Les étapes :

Schéma :

C - Points particuliers aux androgènes : (WETTSTEIN 278)
(DORFMAN 78)

a)Les produits de sécrétion

Dans le sang de la veine surrénale on a isolé la Δ 4 androsténedione, la 11 β OH Δ 4 androsténedione, la DEHA ; la testostérone ne semble pas avoir été isolée, ou exceptionellement .

In vitro une tumeur surrénale (cancer ou adénome) peut secréter la Δ 4 androsténedione, la 11 βOH Δ 4 androsténedione, la DHEA et la testostérone .

Mais REICHSTEIN n'a pu isoler de surrénales normales que la Δ 4 androsténedione et la 11 β OH Δ 4 androsténedione. KUSHINSKY par incubation avec de la progestérone marquée, obtient les même composés uniquement .

- Il semble donc que seuls les 11 Oxy androgènes soient spécifiques de la surrénales. Ces composés 11 β OH Δ 4 androstenedione et 11ceto Δ 4 androstenedione (ou adrénostérone) ont un pouvoir androgénique faible .

Ils peuvent provenir,-soit de la Δ 4 androsténedione, par action de la 11 β hydroxylase spécifique du tissu surrénalien,

- soit des composés F et E . Dans ce cas, l'oxydation a lieu dans le foie .

- La Δ 4 androsténedione, à activité androgénique nette, existe surement dans la surrénale normale, mais n'en n'est pas spécifique, étant formée dans les autres tissus stéroidogéniques .

- Pour la DHEA, elle n'est pas spécifique de la glande surrénale comme on l'a cru un certain temps .

Elle pourrait être sécrétée dans la surrénale normale ou bien ce serait le foie qui opèrerait la dernière réaction (17 OH Δ 5 prégnénolone ⟶ DHEA) et conjuguerait ce composé à l'acide sulfurique en même temps .

- La testostérone se forme à partir de la Δ 4 androsténedione par une réaction réversible .
Cette réaction est caractéristique des gonades pour WETTSTEIN.
Pour DORFMAN, les surrénales en formeraient mais en quantité trop faible pour pouvoir être dosée .

- Dans les surrénales, la voie majeure est celle qui passe par les composés Δ 5 . La biosynthèse s'arrêterait au stade 17 OH Δ 5 dans les surrénales saines, au stade DHEA dans les surrénales tumorales.

b) Les enzymes

- Les hydroxylases, la 3 βol deshydrogénase et l'isomérase associée sont les mêmes que celles qui forment les glucocorticoides .
Il y aurait une 11 βhydroxylase spéciale pour les composés 17 ceto.
Une ou plusieurs 17-20 desmolases, dégradent directement la chaîne latérale du cholestérol. Ces enzymes existent dans les tissus andocriniens et le foie. Ils utilisent T P N H et l'oxygène moléculaire, comme la 20-22 des molase .

D - Importance quantitative et qualitative :

La sécrétion de DHEA (plus peut-être celle de la Δ 4 androstenedione) a été chiffrée à environ 25 mg. par 24 h. (222)
Comme pour les 17-OH-CS, il existe un rythme nyctéméral, avec maxima vers 8 heures du matin, et un minimum vers 2 h. du matin (MIGEON et Coll 198) .

E - Les 17-CS dans le plasma :

a) les principaux 17-CS plasmatiques, identifiés par MIGEON & Coll. (192-198-199) sont la DHEA et l'androstérone. Ce sont sans doute les métabolites de la Δ 4 androsténedione, de la DHEA et la testostérone. On n'en trouve pas avant l'âge de 5 à 7 ans, et leur taux augmente jusqu'à l'âge adulte . Ils diminuent après 60 ans .

Chez l'adulte, les taux sont peu différents chez l'homme et la femme.

Chiffres de MIGEON (190-198) : moyenne 58,5 Y/100 cc de plasma

DHEA..... 48,2 + 15 Y/100 cc

Androstérone .....25 + 10,7 Y/100 cc

Rapport DHEA /androstérone = 2 à 2,5

Enfants de moins de 8 ans :

DHEA ..... 7 à 8 Y/100 cc

Androstérone..... 4 Y/100 cc

KELLIE & SMITH (139) donnent des valeurs peu différentes, avec des variations individuelles plus importantes.

GARDNER trouve une moyenne du même ordre de grandeur :

61 Y/100 cc (40-130 Y (93)

BONGIOVANNI & Coll. utilisant une technique de dosage différente trouvent des taux beaucoup plus élevés : 187 Y/100 cc (CLAYTON et coll. 38)

b) on ne trouve pas dans le sang de delta 4 androstenedione, si elle existe, c'est en quantité infime (MIGEON 192) KELLIE & SMITH trouvent des traces seulement d'étiocholanolone (1 à 5 Y/100 cc de plasma) Par contre, on trouve une faible proportion de 11 oxy 17 CS, métabolites de gluco corticoides, et qui constitue les seuls 17 CS des enfants de moins de 5 ans (11 ceto étiocholanolone et 11 β OH androstérone pour KELLIE & SMITH(139) .

c) Il n'y a pratiquement pas de formes libres dans le plasma sanguin; la DHEA est uniquement sulfo-conjuguée, et l'androstérone est essentiellement sous forme de sulfate, et pour une très faible part, glycuro-conjuguée. L'étiocholanolone est aussi conjuguée, aux deux composés, semble-t-il (MIGESON 198, KELLIE & SMITH 139, BEAULIEU 8)

CLAYTON & Coll. donnent les chiffres suivants :

Sulfo-conjugués.....88%

Glycuro-conjugués..... 12%

Libres 0%

La DHEA pourrait aussi circuler liée à l'acide phosphorique (CERTEL & EIK-NES 211)

F - Les hormones physiologiques :

Ce serait la testostérone et la Δ 4 androstenedione.

La DHEA serait soit une hormone active, soit un métabolite.

4° - Régulation

L'A.C.T.H.

A - C'est la corticoidémie

qui règle la sécrétion d' A.C.T.H. par un mécanisme feed-back négatif . La "corticoidémie" est ici la concentration plasmatique en composé actif physiologiquement, c'est à dire qu'interviennent plusieurs facteurs :

- l'importance de la sécrétion
- l'importance de l'inactivation hépatique
- la transcortine et les autres protéines qui fixent les stéroides .

Le rôle du rein est pratiquement nul, car l'élimination sous forme active est très faible chez le sujet normal. Par contre, le rôle du foie est important : il n'adapte pas l'inactivation à l'importance de la sécrétion, c'est au contraire la sécrétion qui varie selon l'activité de foie, pour maintenir un taux sanguin constant .

Ceci est prouvé par le fait que ni l'A.C.T.H. ni le cortisol exogène, n'accélèrent le catabolismehépatique (URQUHART et.Coll 262)

La méthode de dilution isotopique a également montré dans les cirrhoses, une diminution de la sécrétion de 50 à 60 % (soit.6 à IO mg. par 24 h. pour le composé F au lieu 10 à 30 mg. /24 h.) (COPE & BLACKE 46 PETERSON 218) .

Parmi les composés "actifs" c'est à dire capables d'influencer la sécrétion d'A.C.T.H. le plus puissant est le composé F. Vient ensuite la cortisone, puis, beaucoup moins actif, le composé B . Le composé S n'a aucune action .

L'A.C.T.H. est sécrété par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse .

Chimiquement, c'est un polypeptide linéaire de 39 acides aminés .

Dans le diencéphale, existerait une pré- A.C.T.H.

L'hypothalamus (et plus spécialement l'éminence médiane) semble former une ou plusieurs substances dites C.R.H. (corticotropin release hormone) substances qui atteindraient le lobe antérieur de l'hypophyse par le système porte veineux hypothalamo-hypophysaire, ou bien le long des filets nerveux .

Certains polypeptides de 6 à 10 acides aminés, obtenus, soit par dégradation, soit par synthèse partielle de l'A.C.T.H., possèdent l'activité C.R.H. (WETTSTEIN 278) .

In vivo, on a trouvé ce pouvoir C.R.H. à différentes substances :

- 1 polypeptide extrait de l'éminence médiane.
- 1 - - la neuro-hypophyse et chimiquement peu différent de la vasopressine.
- La vasopressine elle-même
- Les M.S.H. (mélanophore stimulating hormone) sont également C.R.F. Ces hormones sont sécrétées par le lobe postérieur de l'hypophyse et expliqueraient ainsi son activité A.C.T.H. (SLOPER244)

Pour SLOPER (244) les corticoides se fixent sur la neuro hypophyse, ce qui provoque soit la mise en route de la sécrétion de C.R.F. laquelle entraîne à son tour celle de l'A.C.T.H. soit une appauvrissement en hormones actives du sang qui va traverser le lobe antérieur de l'hypophyse.

B- Le mécanisme d'action de l'A.C.T.H.

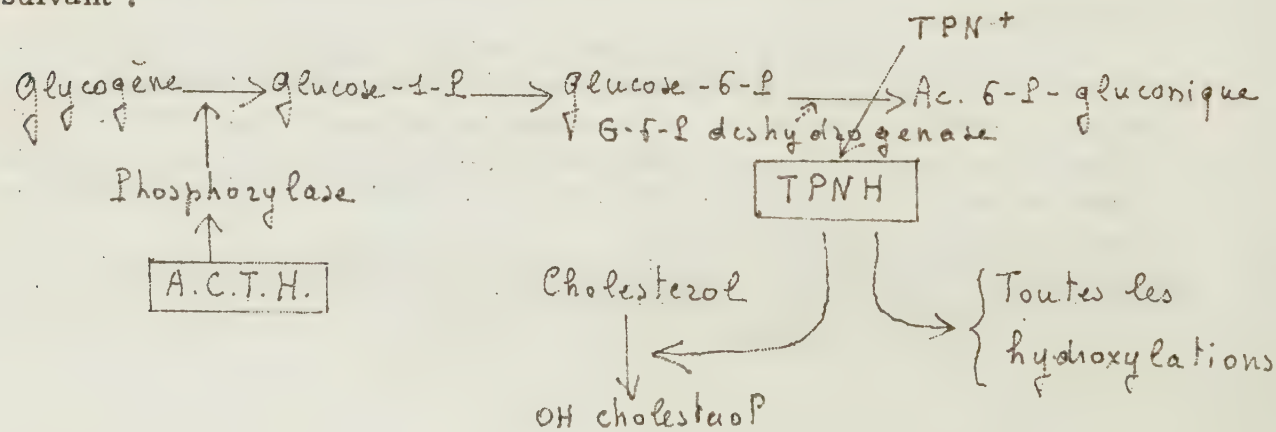
Elle agit sur les gluco corticoides et les androgènes, mais pas sur les minéraloides.

STONE & HECHTER (248) ont montré en 1954 que la transformation du cholestérol marqué en cortico-stéroides est multiplié par 18 par l'A.C.T.H., alors qu'elle n'accéllere pas la transformation de progestérone en corticoides.

L'A.C.T.H. agit donc sur les premières étapes de la biogénèse, et elle agit en plusieurs points.

a) elle agit d'abord sur la desmolase qui transforme le cholestérol en $\Delta 5$ prégnénolone, et sur celle qui scinde la chaîne latérale entre les C 20 & 17. Ici les ions Ca^{++} sont nécessaires à son action. (PERON 216) C'est l'action la plus anciennement connue.

b) L'A.C.T.H. agit également sur la formation du T.P.N.H. indispensable à l'action de la plupart des enzymes. D'après les recherches de HAYNES & BERTHET (110) (1957-1958) on peut tracer le schéma suivant :



On a précisé ensuite le mode d'action de l'A.C.T.H. sur la PHOSPHORYLASE :
Cet enzyme existe sous deux formes réversibles, l'une active, l'autre inactive :

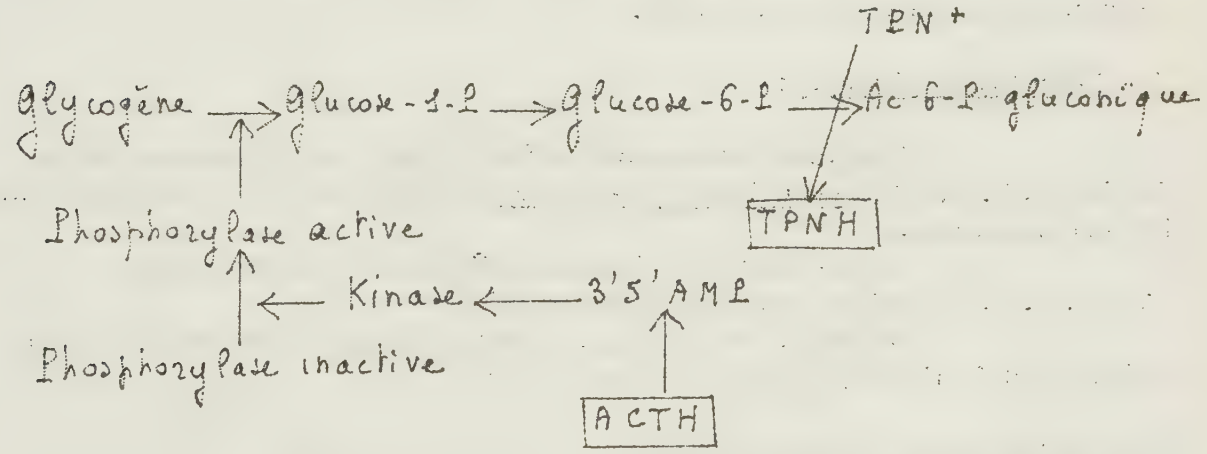
Phosphophosphorylase active ⟷ Déphosphophosphorylase inactive

Le passage d'une forme à l'autre est lui-même réalisé par des enzymes:

Phosphophosphorylase active —(phosphophosphatase)→ Déphosphophosphorylase inactive

A D P ← Kinase ← A T P

Cette kinase, qui rend la phosphorylase sa forme active, ne peut elle même agir que sous l'influence d'un nucléotide sécrété par les cellules, soit du foie, soit des glandes surrénales . Dans le foie, ce nucléotide est sécrété sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon, ce qui explique leur rôle hyperglycémiant . Dans les surrénales, ce nucléotide (identifié comme étant la 3'5' AMP) n'est sécrété que sous l'influence de l'A.C.T.H. PERON avait montré que l'addition de 3'5' AMP aux cultures de surrénales augmentait la sécrétion de corticoides, sans qu'il soit nécessaire d'utiliser de l'A.C.T.H.
On obtient donc le schéma de cette action, pas précisément directe, mais tout de même nécessaire .



c) PERON (216) (1958-1960) démontre l'existence d'un autre mode d'action différent de celle du 3'5' AMP :
Dans un milieu de culture de tissu surrénal, si l'on ajoute du T P N H à une quantité optimum d'A.C.T.H., ou bien à l'inverse, si l'on ajoute de l'A.C.T.H. à la quantité optimum de T P N H, la sécrétion augmente encore dans les 2 cas. Il conclut à l'hypothèse d'une action supplémentaire de l'A.C.T.H. qui libérerait un précur seur : lorsqu'on ajoute de l'A.C.T.H., le TPNH saturé n'utilise pas tous les précur seurs libérés, et

lorsque c'est le T P N H qui est en excès, il utilise tout le substrat libéré par l'A.C.T.H. cette action peut se schématiser ainsi :

Ces précursseurs pourraient être le cholestérol estérifié et le cholestérol libre, bien que sous l'A.C.T.H. on observe une baisse du taux du cholestérol libre mais non celle du cholestérol estérifié dans les cellules surrénales .

d) Des travaux de HECHTER (112) il ressort que l'A.C.T.H. pourrait agir :
- soit à la surface de la mitochondrie pour mettre en contact desmolase et cholestérol
- soit à la surface de la cellule pour permettre l'entrée du substrat .

C - L'A.C.T.H. agit sur la synthèse des 17 céto-stéroides :

Elle fait augmenter les 17-CS plasmatiques et urinaires, surtout la D.H.E.A. et la 11 β OH Δ 4 androstenedione, sauf la Δ 4 androsténedione, dont le taux ne varie pas .

Les gonadotrophines sont inactives sur les androgènes surrénaliens, in vivo et in vitro .

D - Régulation Directe :

En plus du mécanisme feed-back, par l'intermédiaire de l'A.C.T.H., les stéroides eux-mêmes pourraient directement freiner la stéroidogenèse .

Le composé B l'inhibe, même s'il y a présence d'A.C.T.H. en même temps (DORFMAN)

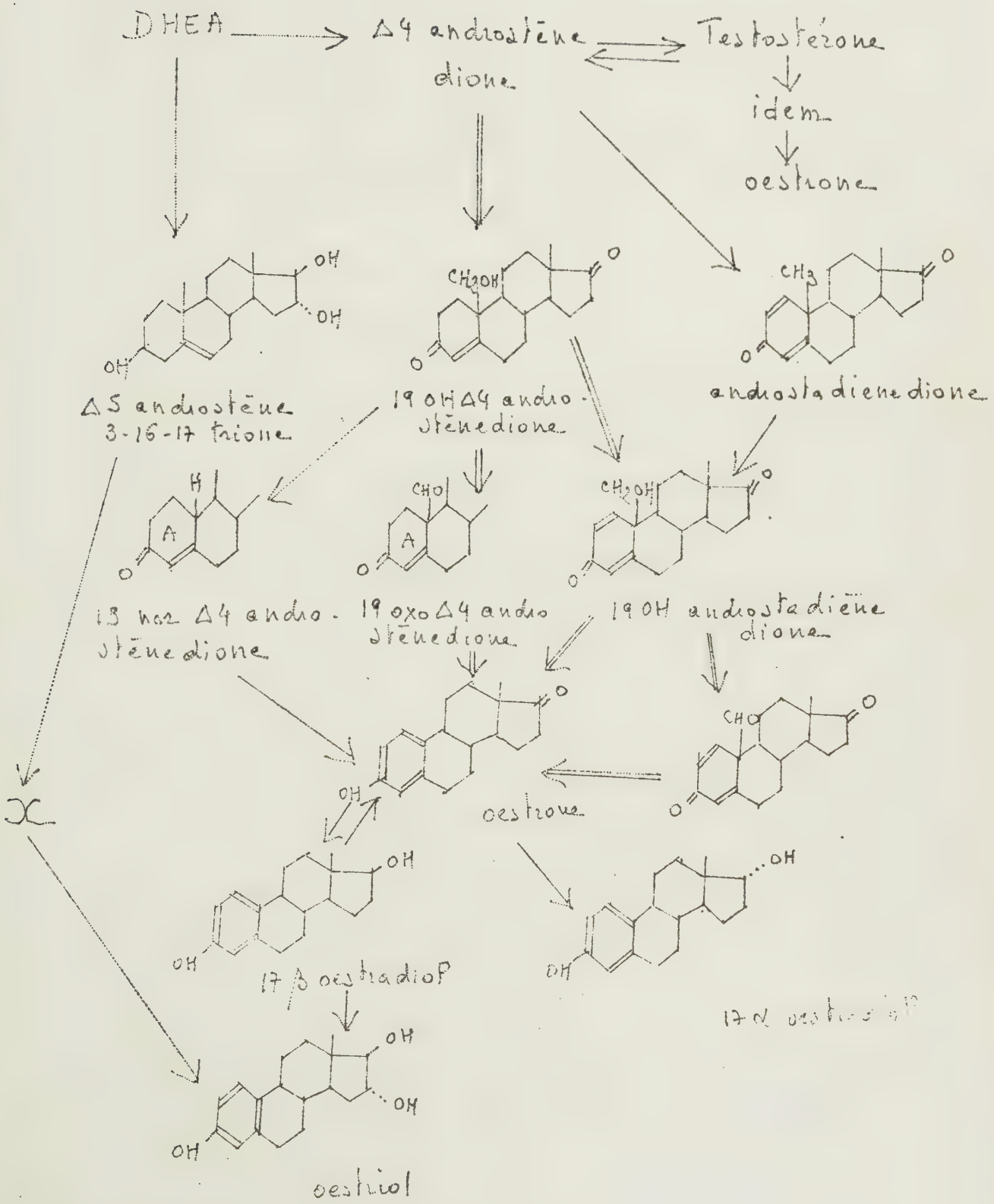
In vitro, la DOC et la progestérone ont la même action (GRANT et Coll (99) HAYANO & coll. (109)

LES MINERALO CORTICOIDES :

Ils échappent à l'A.C.T.H., in vivo, et in vitro, bien qu'ayant les mêmes précursseurs que les gluco corticoides .

On explique ceci par une saturation très rapide de la 18 hydroxylase, qui n'existe qu'en faible quantité dans les cellules surrénales.

Biosynthèse des oestrogènes



Ce sont les variations du volume du liquide extrat cellulaire, des ions Na^+ et K^+ qui modifient les sécrétions d'aldostérone. Ces variations excitent des osmo-récepteurs situés dans l'oreillette droite. L'influx est ransmis à la partie postérieure du diencéphale et à l'épiphyse qui sécrète une glumérulo-stimuline dite A.G.T.H. Cette hormone serait de nature lipidique .

La même zone épiphysaire secrète une anti A.G.T.H. (Travaux de WETTSTEIN 278 et de FARRELL 85)

Un facteur rénal qui serait la rénine ou un composé analogue influencerait également la sécrétion d'aldostérone(DAVIS et Coll dans WETTSTEIN 278) (GROSS IO5)

5°- Les stéroides en C 18 :

A- Dans les glandes surrénales :

Il existe de nombreuses preuves indirectes de la sécrétion d'oestrogènes, dans le domaine de la pathologie et de la chirurgie (ENGEL 84)
In vitro, des tumeurs surrénales ont formé de l'oestrone et de l'oestradiol .

L'origine :

La voie principale part du cholestérol, et passe par les intermédiaires de composés en C 21, puis en C 19. (schéma)

2 autres voies métaboliques semblent exister :
- l'une part de l'acétate, sans passer par le cholestérol et les composés en C I9 (DORFMAN 77) .

- le composé E peut former des oestrogènes oxygénés en C 11 d'après DICZFALUSY (64) . Avec le composé F aussi, on a pu obtenir les 11 OH oestrone et oestradiol; mais pas dans les surrénales (CHANG 35)

Ces deux voies sont très mal connues .

L'aromatisation exige T P N H et l'oxygène moléculaire.

L'oestrone se forme dans les mêmes tissus que les androgènes, Dans les surrénales, cette synthèse est sporadique. La formation d'oestradiol, puis d'oestriol à partir d'oestrone, a lieu non seulement dans les tissus endocriniens mais aussi dans le foie, les reins, le sang .

Les quantités sécrétées :

par les glandes surrénales sont très faibles . On a estimé à environ 100 Y/24 h la sécrétion de 17 β oestradiol chez l'homme, et les femmes après ménopause . (ENGEL 84)

B - Dans le Placenta :

Les mêmes suites de réactions ont lieu dans les cellules du syncithium . L'aromatisation se fait dans les microsomes .

LA DEGRADATION HEPATIQUE :

Chaque onde sanguine qui traverse le foie perd 7% de ses stéroides .

1°- Les étapes métaboliques :

A - Les corticoides

Deux temps sont essentiels dans la dégradation des corticoides :

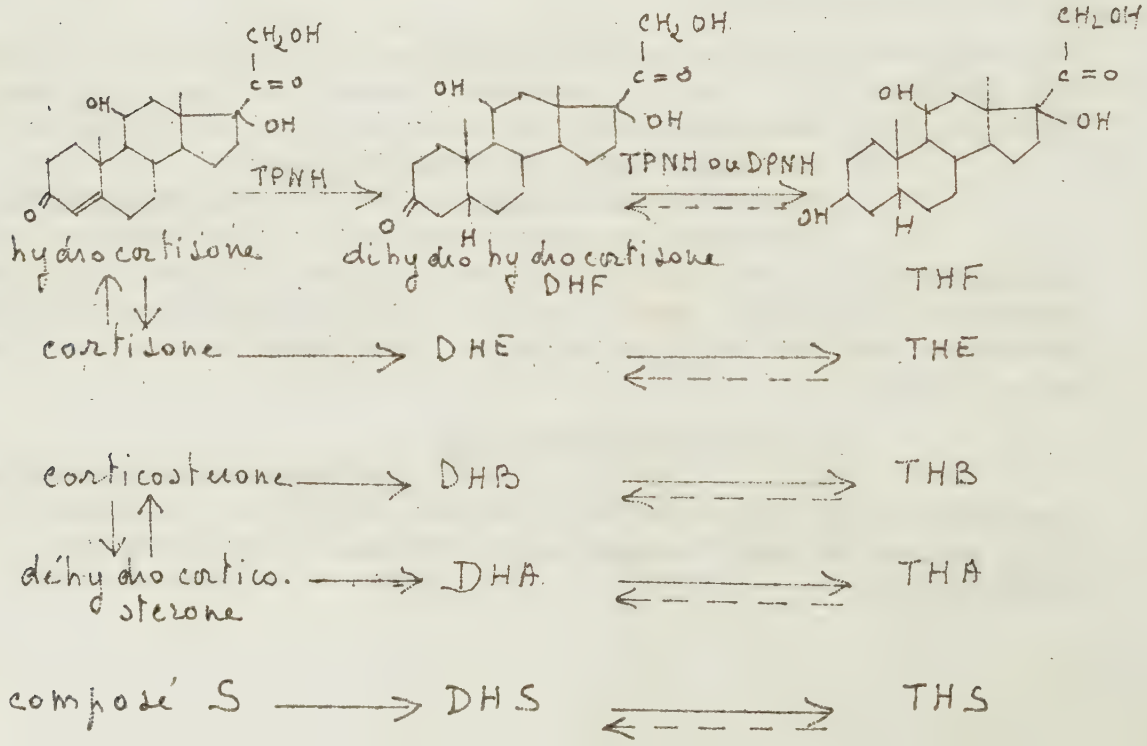
- d'une part, une série de réductions aboutit à un composé inactif physiologique .

- d'autre part, la conjugaison facilite l'élimination du produit dégradé .

a) Réductions :

Les premières réductions portent sur le cycle A . Elles aboutissent à un produit saturé puis tétrahydrogéné .

On a ce schéma :



2 enzymes peuvent opérer la réduction de la double liaison : l'un oriente l'atome d'hydrogène en α = cis, l'autre en β = trans.

Dans le cas des gluco corticoides, c'est surtout en β que la réduction à lieu : THF THE, mais on trouve normalement une certaine proportion du composé 5α dérivé de F, c'est l'allo THF (DORFMAN 74 - FUKUSHIMA & coll 90)
Ces deux hydrogénases fonctionnent avec TPNH . Le DPNH est inactif. Leur action n'est réversible dans les conditions physiologiques. On a pu les isoler de la fraction soluble des cellules hépatiques de diverses espèces (TOMKINS & ISSELBACHER chez le rat 253) .

La deuxième réduction transforme une fonction cétone en fonction alcool. L'enzyme responsable fonctionne avec le TPNH ou le DPNH . Son action est réversible, mais fortement déplacée vers la forme réduite .

On a alors les 3 principaux métabolites du composé F, principaux en quantité, et qui ont gardé la chaîne latérale dihydroxy-acétone .

Ces composés peuvent en rester à ce stade ou bien subir de nouvelles modifications portant sur la chaîne latérale fixée sur le carbone 17 .

Une nouvelle réduction peut transformer la fonction cétone du C 20 des THF & THE en fonction alcool : on aboutit aux cortols & cortolones respectivement .

La chaîne latérale peut être rompue par oxydation. Une fonction cétone apparaît sur le carbone 17 . Les produits sont donc des 17 CS mais, provenant des composés B et F surtout, ils possèdent un oxygène en 11, ce qui les différencie des 17 CS à rôle androgène. On aboutit aux 11 OH et 11 céto androstérone (5 α) et surtout étiocholanolone (5 β)

b) Les conjugaisons :

Les stéroides dégradés ne sont pas éliminés sous cette forme, ils sont conjugués soit à l'acide sulfurique, soit à l'acide glycuronique .

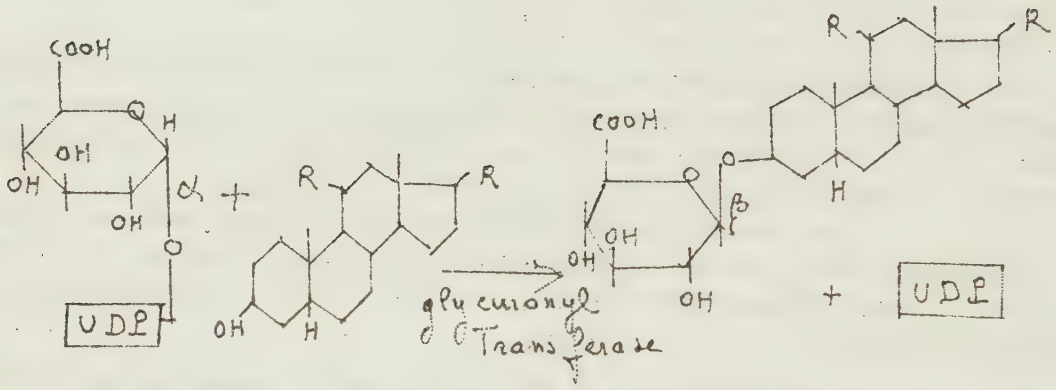
La glycuro-conjugaison est un procédé majeur de détoxication pour de nombreuses substances , hormonales ou non, naturelles ou non .

L'acide glycuronique doit être sous une forme activée, qui est l'U D P G A (acide uridine diphospho glycuronique) .

De façon très générale, on a la réaction suivante :

U D P G A + R - OH .....> G A-O-R + U D P
L'enzyme responsable étant la glycuronyl-transférase.
R-OH peut être un alcool (THF, THE, testostérone) un phénol (oestriol) un acide (bilirubine) .

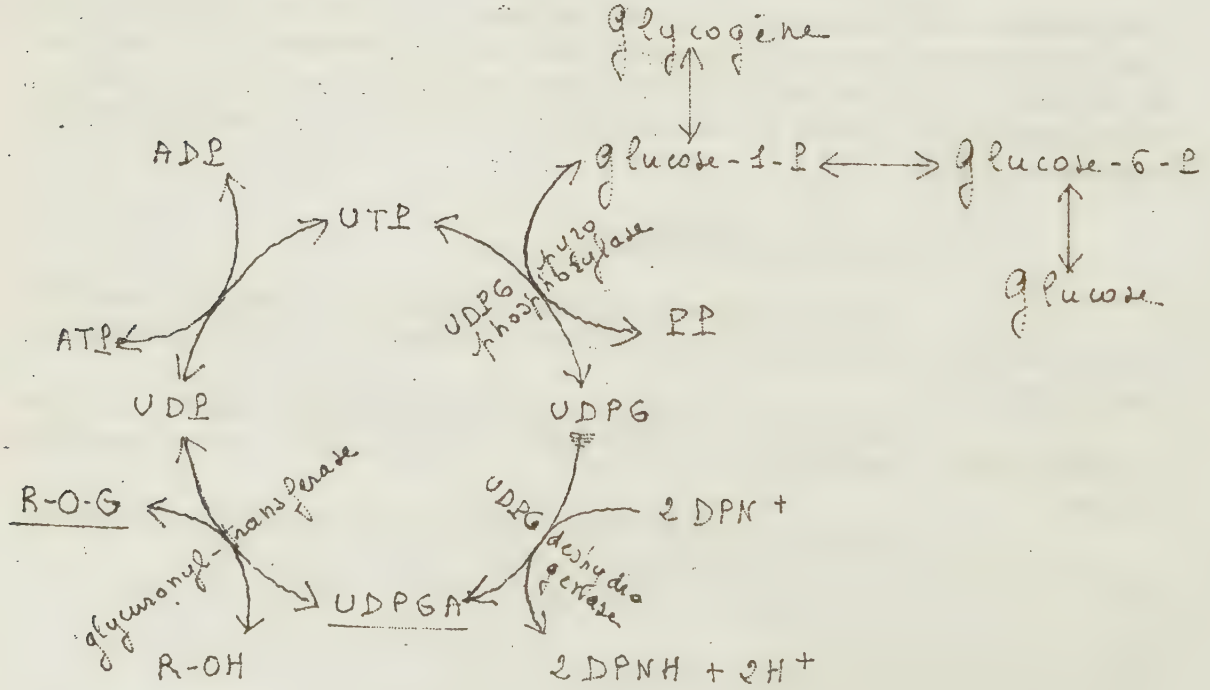
Dans le cas des corticoides, on a :



et ce sont ces conjuguées qui forment la plus grande part des métabolites retrouvées dans l'urine .

La glycuronyl-transférase est un enzyme très fragile. On l'a trouvé dans le foie, dans la fraction des microsomes (BROWN et Coll29) ou mitochondriale (VEST 268) . Il existe également dans le rein et le placenta (BROWN et Coll. 28) .

L'acide glycuronique provient du glucose selon la suite de réactions :



L'oxydation de l'U D P G en U D P G A n'est pas réversible.

L'acide glycuronique exogène est totalement inactif, comme l'ont prouvé des expériences d'injections ou d'ingestion d'acide marqué .

Une bonne synthèse de cet acide est donc aussi importante pour le catabolisme normal des 17 OH CS qu'un fonctionnement normal de la transférase .

La sulfo-conjugaison s'opère de façon semblable.

Un Ier enzyme forme un sulfate actif, un second fixe sur ce sulfate le stéroide au niveau de la fonction alcool du carbone 3 . (DORFMAN) Mais ce procédé est secondaire dans le cas des corticoides .

L'acétylation serait également un procédé d'inactivation . MARGRAF & WIECHSELBAUM (187) ont récemment isolé à partir de plasma humain de l'hydrocortisone et de la corticostérone, tous 2 acétylés en C 21, en quantité appréciable .

Les composés conjugués sont redéversés dans le sang. Très faiblement liés aux protéines et très soluble dans l'eau, ils seront facilement éliminés dans l'urine, surtout les glycuro- conjugués.

Les formes-glycuro conjuguées sont dosables dans le sang, après hydrolyse par une β glycuronidase (extraite du foie de boeuf)

c) Hydroxylations :

Le foie peut réaliser également des hydroxylations en différentes positions .

La plus importante est la 6 β hydroxylation . Ce mode d'inactivation se voit lorsque la glycuro-conjugaison est faible, par exemple chez le cobaye où la conjugaison est normalement une voie secondaire. Chez l'homme normal, elle n'est utilisée que sur très faible échelle puisque l'élimination urinaire de 6 β OH F est de 300 à 400 Y/24 h (KATZ, LIPMAN & Coll 134)

d) La transformation préversible de F en E :

Elle semble exiger la présence du groupement Δ 4 céto 3, donc se faire avant la réduction (DORFMAN) elle se fait surtout dans le sens 11 OH ⟶ 11 céto . Il n'y a pas de composé E dans le sang, et dans les urines, ce sont les 11 céto qui dominent : THE/ THF = 0,9 à 2,1 et cortolones /cortols = 1,7 à 5 . (FUKUSHIMA & Coll. 90) .

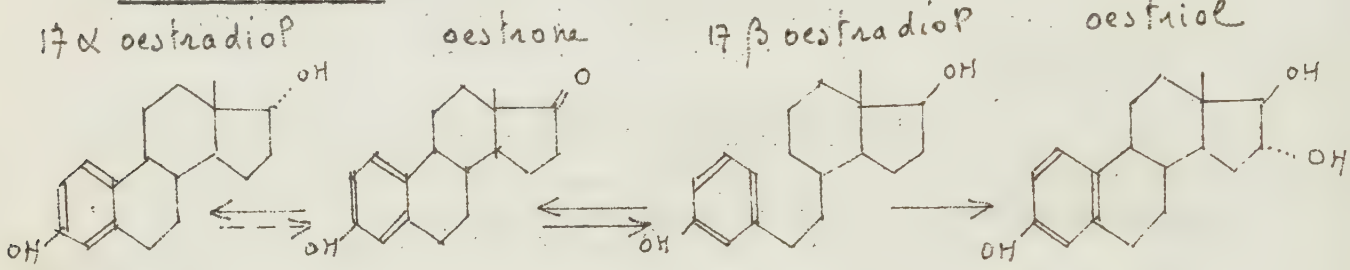
B - La progestérone

Elle est réduite de la même façon en pregnandiol et pregnantriol lorsqu'elle est très abondante (comme chez les femmes enceintes) plus différents métabolites moins importants .

Sa réduction est beaucoup plus rapide que celle du composé F.

Les métabolites réduits sont glycuro conjugués (SLAUNWHITE & SANDBERG 243) .

C - Les oestrogènes :



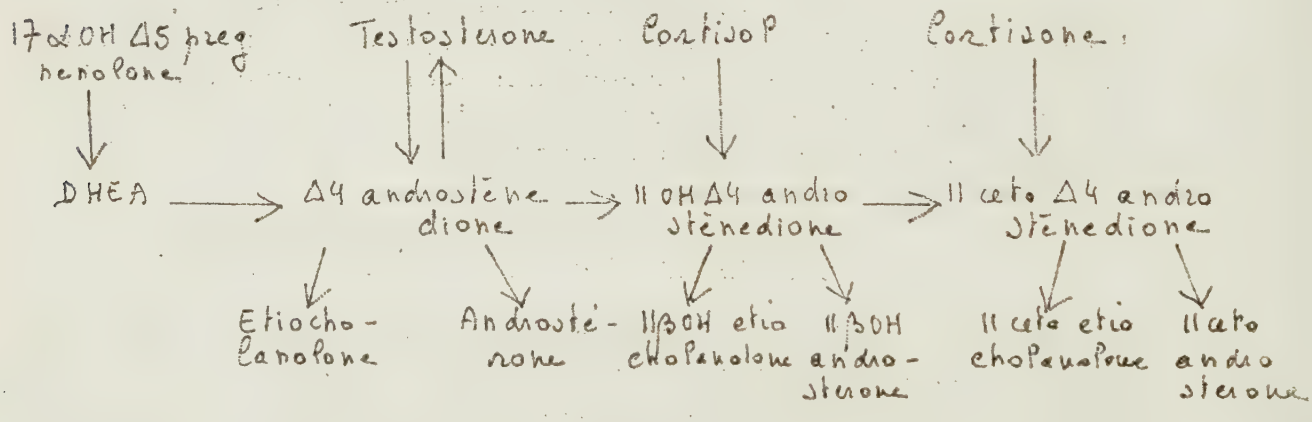
Ceci à lieu dans le foie, les ovaires et le placenta.

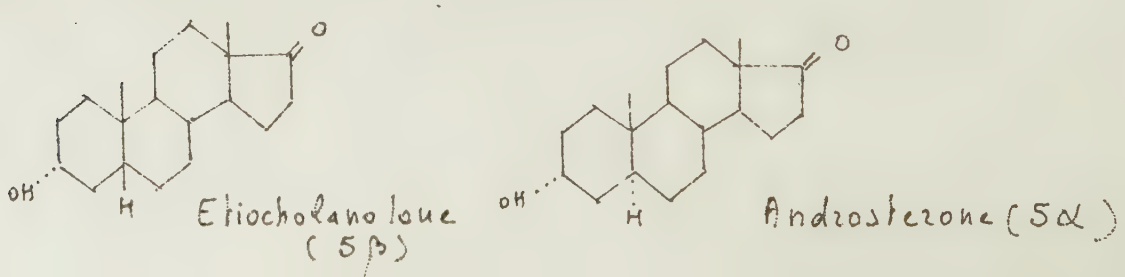
Ces composés sont sulfo et glycuro conjugués .

D'autres métabolites moins bien connus sont également produits puisqu'on a pu obtenir au moins 6 composés phénoliques dans les urines après injection d'oestradiol marqué (DICZFALUSY 63) .

D- Les 17 CS :

Ils subissent plusieurs réductions dans le foie :





Ces composés sont conjugués dès leur formation c'est à dire non seulement dans le foie, mais dans tous les organes sécrétoires, à moins que ces tissus ne sécrètent que les précursseurs, le foie réalisant simultanément la dernière réaction et la conjugaison . On ne trouve pas de formes libres dans le plasma sanguin .

Certains de ces métabolites sont glycuro conjugués : c'est le cas des 11 oxy 17 CS en totalité, de l'androstérone et de l'étiocholanolone pour la majeure partie .

La DHEA est uniquement sulfo conjuguée .
(travaux de MIGEON & Coll 198 , BONGIOVANNI & Coll 25, KELLIE & SMITH 139) .

Lorsqu'on injecte de la Δ 4 androstenedione, de la testostérone, ou de la DHEA marquée, on ne retrouve que 20 & 80 % de la radioactivité sous forme d'étiocholanolone + androstérone .
Lorsqu'on injecte l'étiocholalone ou l'androstérone marquée, on ne retrouve dans l'urine que 20 à 70 % de l'androstérone, 70 à 90 % de l'étiocholanolone eux-mêmes. Ces 2 corps doivent donc subir des transformations ultérieures et former des métabolites encore inconnus (BEAULIEU & MICHAUD 8)

E - L'aldostérone :

D'après les travaux de TAIT et Coll (252) la plus grande partie de ses produits de réduction semblent être un seul composé dit "composé a ", Ce serait la 3 ξ 18-21 triol pregnane 11-20 dione.
L'aldostérone donne très peu de composés très polaires, ce qui la différencie du composé F.
Environ 60% de ces métabolites sont conjugués à l'acide glycuronique
L'aldostérone elle-même pourrait être conjuguée sans réduction préalable, formant un " 3oxo conjugué" inactif physiologiquement .

2° - L'activité hépatique :

On peut apprécier l'activité hépatique dans ce domaine par différentes méthodes

A - Le rapport des taux des stéroides libres sur le taux des stéroides conjugués :

Ce rapport, dans les urines donne une indication sur l'activité du système de conjugaison : Chez l'adulte normal, moins de 5% des métabolites du composé F sont éliminés sous forme libre; 4 à 8% de l'aldostérone est libre .

B - La demi vie plasmatique :

L'étude de la demi-vie plasmatique d'un composé donne une appréciation globale : la demi vie est le temps nécessaire pour qu'une quantité donnée de stéroides diminue de moitié dans le plasma .

Celle du composé F s'étudie en injectant par voie intraveineuse 50 à 200 mg. de composé (1 à 2 mg/kg de poids) libre ou sous forme hémi-succinate . On a utilisé aussi pour des études plus précises des doses traceur de 4-C-14 composé F (lo à 50 y). La demi vie moyenne serait de 90 à 120 mn chez l'adulte normal, les résultats différant selon les auteurs. Chez l'enfant elle serait plus courte, c'est à dire que le catabolisme serait plus rapide (60 à 65 mn au lieu de 120 pour KELLY 136)

L'hémi-succinate doit être désestérifié avant d'être catabolisé normalement . Cette étape supplémentaire ne semble pas influer sur la longueur de la demi-vie (MADSEN 185, BERTRAND & Coll 11) .

Par contre, l'injection d'une quantité massive de composé F (5 à 10 m g par Kg) semble ralentir le catabolisme : la demi-vie mesurée avec les traces de composé F marqué est plus courte que celle mesurée dans les conditions habituelles (60 mn au lieu de 90 approximativement) .

La demi-vie est plus longue dans les cas d'insuffisance hépatique. Elle est aussi augmentée dans les insuffisances thyroidiennes où l'on observe un ralentissement de tous les métabolismes . Les oestrogènes allongent également la demi-vie de l'hydrocortisone, par un mécanisme différent .

D'assez nombreux facteurs interviennent donc, et l'appréciation ne peut être parfaitement précise .

De plus, on ne peut l'établir pour des composés participant au cycle entéro-hépatique comme le composé B, la progestérone, les oestrogènes, car il y a réinjection constante de produits neufs ce qui fausse les calculs .

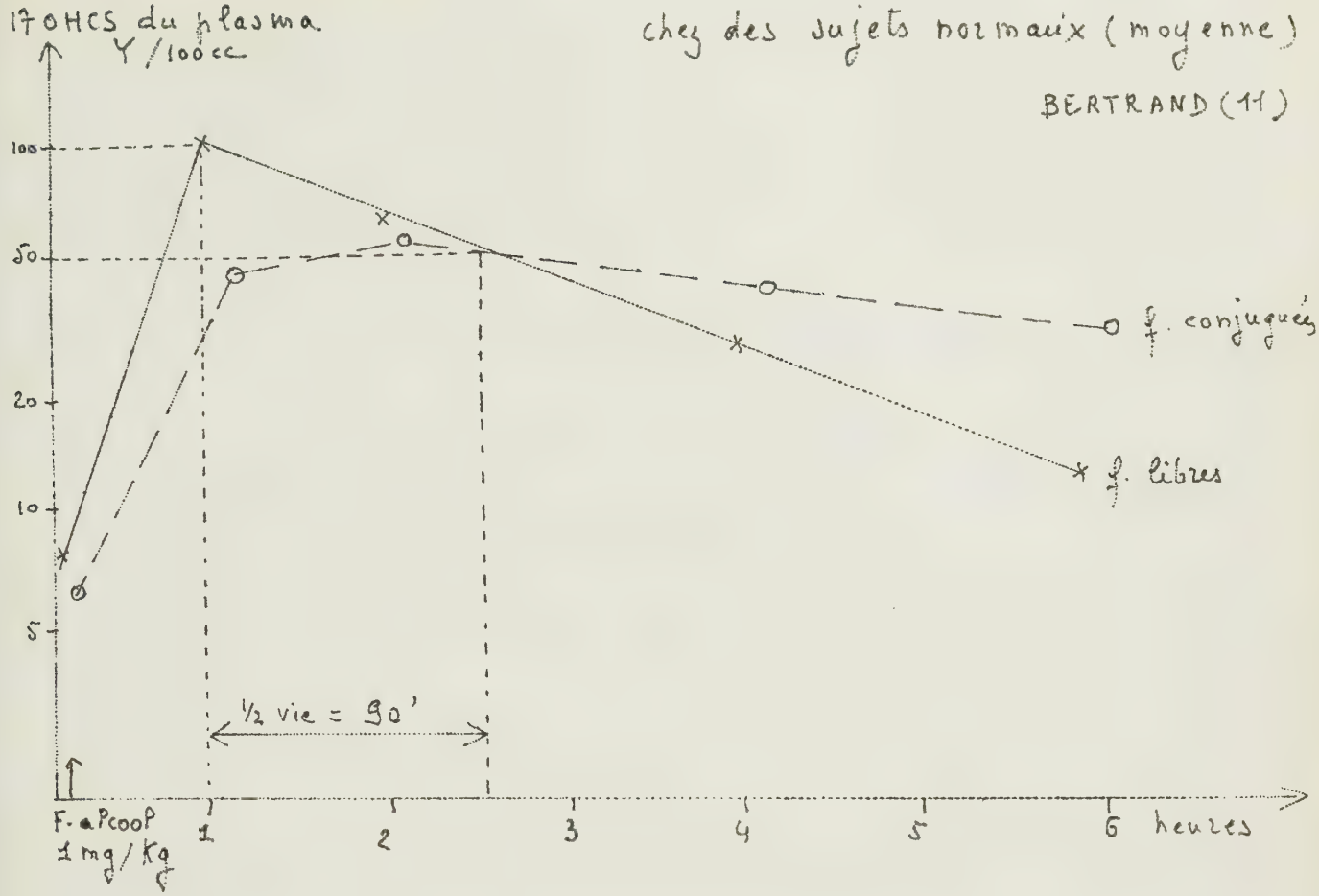
C - Le rapport forme libre/forme conjuguée du sang :

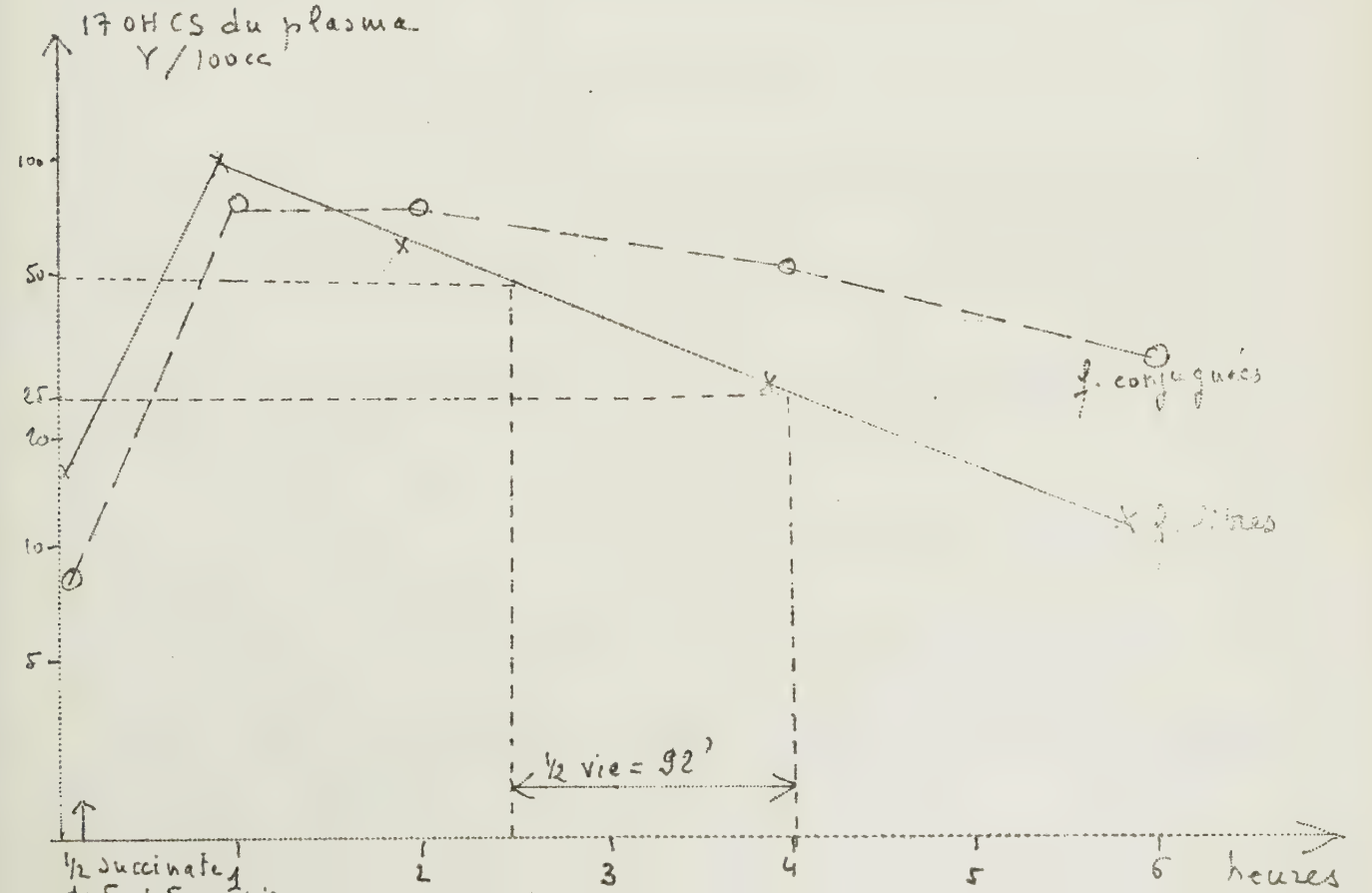
C'est aussi un bon test de fonctionnement hépatique; après injection d'A.C.T.H. ou de composé F, les formes conjuguées s'élèvent dans le plasma jusqu'à dépasser le taux des formes libres, une à deux heures après l'injection .

Une altération discrète de la fonction hépatique peut s'accompagner d'un taux de base normal de formes conjuguées plasmatiques, taux qui ne se modifie pas ou peu après charge en hydrocortisone .

Ces différentes épreuves ne peuvent séparer la part de réduction et celle de la glycuro conjugaison. Et la vitesse de réduction de la double liaison 4-5 semble bien être l'étape limitant la vitesse du catabolisme .

½ vie plasmatique du composé F
chez des sujets normaux (moyenne)
BERTRAND (11)





D - La demi-vie des composés réduits :

Il faut donc , pour séparer ces deux facteurs étudier la demi-vie de THF ou de THE injecté . Dans beaucoup de cas, celle-ci est normale alors que celle du composé F est allongée, ce qui indique que le déficit porte sur la réduction du cycle A et non sur la glycuro conjugaison elle-même .

3°) Le rôle du foie dans le métabolisme des stéroides :

Il est certainement très important :
-Rappelons son rôle dans le maintien de la corticoidémie physiologique, rôle essentiel puisque c'est cette corticoidémie elle-même qui règle la sécrétion d'A.C.T.H., par mécanisme feed-back.
-Il n'y a pas de catabolisme extra hépatique des corticoides. De même, GROSSER (106) a prouvé que la conjugaison n'avait lieu que dans le foie pour la corticostérone et le pregnandiol, en utilisant ces composés marqués .

L'ELIMINATION RENALE :

L'élimination des stéroides est essentiellement urinaire. L'élimination par voie biliaire et intestinale est nulle (17 CS) ou faible (corticoides, progestérone, et oestrogènes) .

1°) Le facteur clearance :

Presque tous les stéroides sont éliminés sous forme conjuguée, soit à l'acide glycuronique soit à l'acide sulfurique. Ces composés sont faiblement liés aux protéines, et solubles dans l'eau . Leur élimination est donc facilitée, mais pas à un degré égal pour ces deux types de composés :

Ce phénomène présente une certaine importance dans les cas des 17 CS qui fournissent à la fois des sulfo et des glycuro conjugués .
Selon CLAYTON & Coll (38) on a :

dans le plasma	libres	0%
	sulfo-conjugués	88%
	glycuro -	12%
dans les urines	libres	0%
	sulfo conjugués	50%
	glycuro -	50%

c'est à dire que les glycuro conjugués sont éliminés beaucoup mieux que les sulfo conjugués .

L'étude des clearances de es composés confirme ce fait . KELLIE & SMITH (139) donnent les valeurs suivantes :

sulfate de DHEA ..... 0,6 à 6 ml/mn
sulfate d'androstérone..... 1 à 12 ml/mn
glycuronide d'androstérone ..... 113 à 117 ml/mn
glycuronide d'étiocholanolone ..... 113 à 117 ml/mn

Ces différencesseraient dues à une plus forte fixation des sulfo conjugués aux protéines plasmatiques .

Pour BONGIOVANNI & EBERLEIN (26) la DHEA forme 65% des 17 CS sanguins, 15 à 26% des 17 CS urinaires, et la prépondérance de DHEA dans le sang est due à sa faible clearance. De plus, l'androstérone pourrait être sécrétée par les tubules rénaux . La production de DHEA serait beaucoup moins importante que celle de l'androstérone .

L'étude des clearances est surtout importante dans ce cas, ou les deux dérivés coexistent . Les gluco-corticoides et l'aldostérone sont essentiellement éliminés sous la seule forme glycuro-conjuguée.

Parmi tant d'autres, on peut remarquer deux points à propos de l'étude des clearances :

- L'élimination urinaire serait un reflet plus fidèle que la concentration plasmatique de la sécrétion surrénale, tant du point de vue qualitatif que quantitatif .

- Parmi les nombreux facteurs susceptibles de faire varier les taux sanguins des stéroides, ce facteur peut jouer .

2°) La répartition des stéroides urinaires :

A - Les métabolites des composés F et B :

Ils sont éliminés par simple dialyse . La sécrétion tubulaire ne semble jouer aucun rôle, et il n'y a pas non plus de réabsorption. On retrouve dans les urines les différents métabolites formés par le foie. FUKUSHIMA & Coll. (90) après injection de composé F marqué ont retrouvé dans les urines 11 métabolites contenant 90% de la radioactivité injectée . Ils donnent ces chiffres obtenus chez des adultes normaux .

- Composé F + Composé E..... 2 à 4%
+ (DHF + DHE ?)
- 6 β OH F ..... 1,4 %
- Tétrahydro-dérivés .....40 à 50%
THF THE
allo THF (10 à 20% des TH dérivés)
- Cortols + cortolones .....10 à 30%

11 oxy 17 CS ..... 10 à 15 %
11 OH étiocholanolone)
11 céto étiocholanolone) surtout
11 OH androstérone)

Toujours chez l'adulte, ces différents métabolites se répartissent en :

- Formes libres ..... 2 à 4 %
- Formes glycuro conjuguées ..... 50 à 60 %
- - libérées par extraction continue..... 5 à 10%
- Formes libérées par ébullition avec HCl à 10 % ..... 4 à 5 %
- Formes inextraites ..... 20 à 30 %

Chiffres de MIGEON (193-195)

B - Les 17 CS :

Ils sont uniquement conjugués. Il n'y a pas de formes libres dans les urines .

Ils se répartissent en :

	sous forme :	
- DHEA	sulfate	100 %
- Etiocholanolone	glycuronide	90 %
	sulfate	10 %
- Androstérone	glycuronide	80 %
	sulfate	20 %
- 11 oxy 17 CS	glycuronide	95 à 100 %

JAYLE (127)

- Autres métabolites :

Δ 4 androstenedione, Δ 3,5 androstadiéne -17-one, Isoandrostanolone, composés non identifiés .

L'apparition d'étiocholanolone en quantité égale à celle d'androstérone pose un problème, puisque ce composé n'est pas trouvé dans le sang, ou en traces seulement .

C - L'aldostéronurie

Elle est comprise entre deux et vingt Y par 24 /h chez les sujets normaux (TAIT & Coll. 252)

PETERSON (218) donne les proportions suivantes :

-Libres ..... 4 à 8 %
-Glycuro-conjugués .....30 à 40 %
-Libérés par hydrolyse à pH 1 ..... 10 à 20 %
(C'est à dire le 3 céto conjugué) .

D - Les dérivés de la progestérone :

Ils sont éliminés pour les urines par la majeure partie, mais l'élimination biliaire puis fécale est assez importante .

Chez les sujets normaux, on trouve essentiellement le pregnandiol dans les urines : moins de I mg par 24 heures .

Le pregnantriol, produit de réduction de la 17 OH progestérone, peut exister sous deux formes :

- Le 11 oxy pregnantriol est pathologique .
- Le 11 désoxy - n'existe qu'à l'état de traces

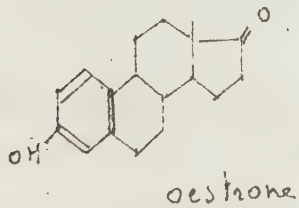
chez les sujets normaux. On en trouve des quantités appréciables chez les femmes enceintes .

E - Les oestrogènes :

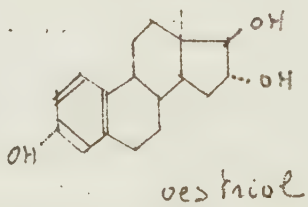
Ils sont éliminés par les 2 voies : biliaire et urinaire . Mais les expériences avec injection d'estradiol marqué ont montré que presque tout était retrouvé dans les urines sauf peut-être chez la femme enceinte .

6 à 7 métabolites ont été isolés : tous conservent un cycle A phénolique. Les composés marqués non phénoliques seraient des artéfacts crées par les manipulations .

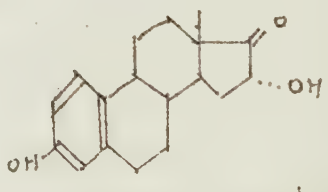
Ces composés sont :



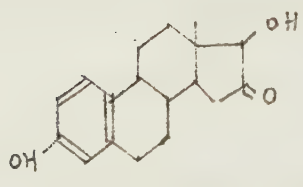
oestrone



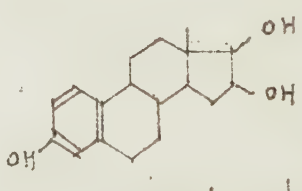
oestriol



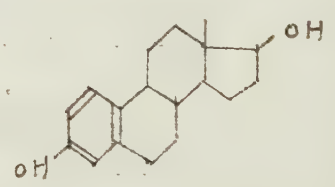
16 α OH oestrone



16 céto 17 β oestradiol



16 épi oestriol



17 β oestradiol

LES METHODES DE DOSAGE

1°- Urinaires :

De très nombreuses techniques existent, plus ou moins spécifiques pour chaque groupe de stéroides :

dosages par bioessais
méthodes physiques
méthodes chimiques
méthodes biochimiques (réactions enzymatiques)

On ne peut en citer que quelques-unes, intéressantes ici, parce que déterminant des classes de stéroides souvent étudiées globalement .

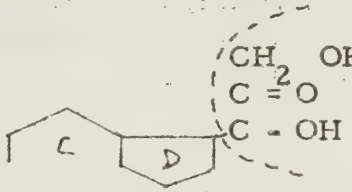
A - Les chromogènes de KOBER :

Ils correspondent aux trois composés oestrone, oestradiol, et oestriol, libres et conjugués .

Après hydrolyse des conjugués, les oestrogènes sont extraits et purifiés par chromatographie sur colonne . On les dose par colorimétrie : les composés qui réagissent avec le quinol en milieu sulfurique sont dits chromogènes de KOBER .

B - Les 17 OH CS ou chromogènes PORTER & SILBER :

Après hydrolyse par une β glycuronidase, les corticoides extraits et purifiés sont dosés par la réaction colorée de SILBER et PORTER, spécifique du groupement :



C'est à dire que l'on ne peut doser les composés F.E.S., leurs dérivés di et tétra hydrogénés .

En pratique, chez le sujet normal, on ne dosera donc que les métabolites de l'hydrocortisone, puisque E et S ne sont sécrétés qu'en traces . On ne dose pas tous les métabolites de F , puisque échappent à ce dosage les cortols et cortolones (à chaîne latérale glycérol) et les dérivés 17 CS. Ce dosage est donc spécifique des gluco corticoides .

Chez l'adulte normal, ces composés sont éliminés en quantité allant de 6 à 12 mg par 24 heures. Les taux sont plus faibles chez l'enfant : I à 3 mg pour des enfants de moins de 3 ans, augmentant peu à peu avec l'âge .

C - La méthode de NORYMBERSKI :

Elle permet de doser simultanément les 17 CS et les composés " cétogéniques" dits K.G.S.

Sont cétogéniques tous les stéroides susceptibles de se transformer en 17 CS par oxydation avec le bismuthate de sodium. Ces stéroides sont de 2 groupes :

- La 17 OH progestérone et ses dérivés di, tétra, hexa hydrogénés (ce dernier est dit pregnantriol). Tous, composés qui n'existent qu'en traces chez les sujets normaux .

- Les composés E , F , S , et leurs dérivés di, tétrahydrogènes (THE THF allo THF) et hexahydrogénés(cortols et cortolones).

En pratique, les "K.G.S." d'un sujet normal sont donc les métabolites du composé F.

La réaction colorée est celle de ZIMMERMANN. On dose d'une part les 17 CS, d'autre part les K.G.S. après leur transformation en 17 CS .

Les taux normaux sont :

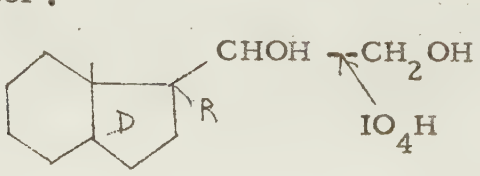
K.S. ..... 6 à 12 mg/24h
K.G.S..... 8 à 12 mg/24h

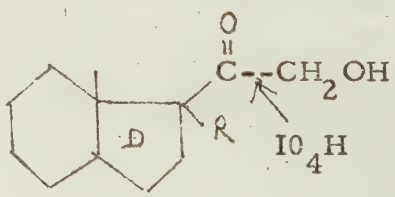
Les chromogènes de ZIMMERMANN sont essentiellement les 17 CS. Mais les composés 20 céto, et même 3 céto possèdent un faible pouvoir colorant (pour les 20 céto, environ I/6 de celui des 17 CS, pour les 3 céto beaucoup plus faible) . La réaction n'a pas la spécificité de celle de PORTER & SILBER pour les 17 OH CS.

D - Les formaldéhydogènes :

Ce sont les composés qui, sous l'action de l'acide périodique, libèrent du formaldéhyde .

Ceci exige sur la chaîne latérale une fonction α glycol ou cétol .





Les formaldéhydogènes urinaires groupent donc :
- Les composés F, F (et eventuellement E, A, S , DOC)
- Leurs di et tétrahydrodérivés .
- Les cortols et cortolones .

En pratique, chez le sujet normal, il s'agit de tous les métabolites du composé F ayant conservé la structure à 21 atomes de carbone .

Le taux normal est compris entre 5 et 12 mg/24heures .

2° - Dosages plasmatiques :

A - Les chromogènes de PORTER ET SILBER :

a) Le dosage plasmatique selon la méthode de SAMUELS & NELSON donne des taux moyens de 10 à 20 Y/100cc chez l'adulte normal (5 à 30 Y selon les auteurs) . Ceci entre 8 et 9 heures du matin . Les taux baissent ensuite . On retrouve les même chiffres chez les enfants .

Cette méthode dose les 17 OH CS dits "libres", s'opposant aux composés liés aux acides glycuronique et sulfurique, composés inactifs et prêts à être éliminés .

b) Les 17 OH CS glycuro-conjugués sont également dosables (méthode de MIGEON) . Leur taux normal est d'environ IO Y/100 cc de plasma .

Ces taux ne correspondent pas à tous les corticoides sanguins .

Les globules rouges peuvent fixer de 4 à 20% (MIGEON

Le composé B, qui n'a pas de groupement OH en I7, n'est pas dosé non plus . Le plasma normal en contient O,5 à 2 Y/100 c (PETERSON 218) d'après la méthode de dilution isotopique .

B - Dosages fluorimétriques dans le sang :

Après traitement avec H_2SO_4 concentré, les stéroides possédant un groupement OH en 11 (sauf l'aldostérone) fournissent une fluorescence caractéristique à 520-530 mμ .

L'oestrone et l'oestradiol, bien que dépourvus d'oxygène en 11, donnent aussi cette fluorescence. Avec le pregnandiol et la T H E, une très faible fluorescence apparait .

Pour le plasma humain, on utilise la méthode fluorimétrique de SWEATS, basée sur cette propriété, pour doser les composés F et B, ensemble , ou après séparation par chromatographie sur gel de silice .

PETERSON a modifié la méthode de SWEATS en ajoutant du composé B 4-C-14 au plasma, ce qui permet de calculer le rendement et de corriger les valeurs obtenues en fonction des pertes .

DEVELOPPEMENT DE LA SURRENALE

DEVELOPPEMENT MACROCROSPIQUE

La glande surrénale

. . . Elle se forme à partir de l'endothélium du coelome pripitif, c'est à dire qu'il s'agit d'un tissu mésoblastique .

. . . . Un ou plusieurs bourgeons apparaissent entre la racine du mésentère et le corps de WOLFF (ou mésonéphros) dans le prolongement de l'ébauche génitale . La limite entre les deux est d'ailleurs peu précise. Ces bourgeons forment des cordons cellulaires qui pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent .

La médullo-surrénale se forme à partir des cellules paraganglionaires qui émigrent à la rencontre des cordons de cellules surrénales, qu'elles traversent pour se localiser au centre de l'ébauche. Elle est d'origine ectoblastique, comme tous les tissus nerveux.

L'épaississement de l'épithélium coelomique se reconnait avant la fin du premier mois de gestation, c'est à dire sur un embryon d'environ 5 mm.

Les premières cellules cortico-surrénales sont reconnaissables entre le 35 ème et le 40 ème jour (embryon de 10mm).

La croissance de la glande est extrèmement rapide pendant les premiers stades de la gestation. A quatre mois, elle est presque aussi grosse que le rein. C'est à cet âge que son poids relatif est le plus important . Chez l'adulte, la surrénale égale I/25 du poids du rein .

Son développement se ralentit ensuite, si bien que le poids relatif ne cesse de diminuer. Mais la surrénale, pendant toute la vie foetale, reste proportionnellement beaucoup plus grosse que celle de l'adulte ;
elle l'est encore 10 à 20 fois plus au moment de la naissance .

naissance : O,2 à O,3 % du poids du corps
adulte : O,015 à O,05 % - - -

L'hypophyse :

Son apparition est un peu plus tardive que celle de la glande surrénale .

Dans la première moitié du deuxième mois (embryon de IO à 20 mm) le stomodéum ou fossette bucale émet un prolongement : c'est la poche de RATHKE qui émigre vers la base du cerveau . De son côté, le tissu nerveux du plancher du 3ème ventricule donne naissance à un prolongement qui vient s'accoler à la partie postérieure des cellul es de RATHKE . L'ébauche buccale forme le lobe antérieur, l'ébauche cérébrale, le lobe postérieur de l'hypophyse. Il n'y a pas de lobe intermédiaire chez l'homme .

Son développement est également rapide :

	Poids absolu	Par rapport au poids du corps
à 2 mois	2 mg	I/2 800
- 3 mois	5 -	1/6 600
- 4 -	15 -	I/15 500
- 6 -	44 -	I/16 600
- 9 -	100-	I/31 000

Après la naissance :

Dans les 15 jours qui suivent la naissance, la surrénale humaine subit une brusque involution. La perte de poids est de l'ordre de 50% . Si, à la naissance, le poids moyen des 2 surrénales est de 6,5g (de 6 à 9g) elle ne pèse plus que 3,5g en moyenne vers 2 à 3 mois . (LANMAN 159)

La croissance reprend assez lentement. Les surrénales d'enfants de 2 ans pèsent environ 5 grammes, et elles ne retrouveront leur poids de naissance qu'au moment de la puberté, alors que des surrénales d'adulte pèsent en moyenne 12 grammes .

HISTOLOGIE DE LA SURRENALE FOETALE

Différente de la glande adulte par son énorme volume relatif, histologiquement encore, elle présente des caractères très particuliers .

La plus grande masse, environ 80% à la naissance, en est formée par un tissu spécial, dit "zone foetale" . Cette zone est la première à apparaitre, et ce sont ses cellules que l'on peut reconnaitre vers le 35ème ou 40ème jour, sur un embryon de 10 mm.

Une deuxième zone est située à la périphérie sous la capsule. D'apparition un peu tardive (6 semaines) cette zone, qui forme environ 20% du volume surrénal à la naissance est dite "zone adulte" ou "cortex définitif" . Les premières granulations apparaissent dans ces cellules vers la fin du 2ème mois, contemporaines des premières cellules basophiles de l'hypophyse .

Quand à la médullo-surrénale, elle n'est représentée à la naissance que par quelques plages de cellules chromaffines entourant la veine surrénale .

La zone adulte :

Elle est formée de travées de cellules petites et tassées les unes contre les autres, si bien que les noyaux apparaissent très nombreux sur les coupes .

La vascularisation est faible et formée de capillaires à revêtement endothélial continu .

Les plus périphériques de ces cellules annoncent la zone glomérulée, les plus centrales sont une amorce de zone fasciculée, mais il existe quelques travées seulement . Ces deux zones ne sont différenciables à la naissance que dans 50% des cas seulement. (MAC INTOSH 183) .

Ces cellules ont de gros noyaux très denses, et un cytoplasme peu abondant . Des différences de densité du noyau et du cytoplasme permettent déjà de reconnaitre des " cellules claires" et des "cellules sombres" .

Ce cytoplasme est pourvu d'un appareil de GOLGI bien développé, de petites mitochondries en bâtonnet, surtout abondantes dans les cellules sombres, et de petites vacuoles lipidiques peu nombreuses . Le microcospe électronique montre un réticulum endoplasmique granulaire peu développé, mais de très nombreuses particules de ribonucléoprotéines éparpillées, libres, dans le cytoplasme. Ceci, chez des foetus de 6 à 17 semaines (ROSS 230) . La quantité de ribonucléoprotéines libres diminue avec l'âge : on en trouve peu dans les surrénales de foetus de plus de 6 mois (MAC INTOSH 183) . Le réticulum endoplasmique agranulaire existe aussi, mais peu développé .

Le réticulum granulaire est formé de très fines lamelles parallèles entre elles, contenant des particules de R N P de 150 à 200 A° de diamètre attachées à leur surface extérieure . Ces formations se voient dans les tissus différenciés et spécialisés dans une sécrétion (ROSS 230) .

Le réticulum granulaire a été trouvé dans différents types de cellules surtout celles actives dans un métabolisme lipidique (ROSS 230) .

Les phosphatases alcalines sont également en faible quantité (MAC INTOSH 183) .

En somme, cette zone présente l'aspect histologique d'un tissu indifférencié, en voie de croissance :

La faible quantité de cytoplasme, les cellules très serrées, les capillaires non sinusoides se voient dans les tissus ne sécrétant pas .

L'absence d'inclusion lipidique, les mitochondries de type différent de celles de la surrénale adulte sécrétante, la faible quantité d'enzymes confirment ce point de vue .

Enfin, les particules de R N P libres dans le cytoplasme sont connues comme correspondant à la synthèse des protéines, probablement pour la croissance cellulaire (dans ROSS 231) .

On trouve aussi dans la zone adulte des plages ou îlots de cellules à cytoplasme un peu plus abondant et contenant de nombreuses vacuoles à contenu probablement lipidique . Ces cellules sont entourées d'espaces intersticiels irréguliers. Elles ont généralement disparu à la naissance . Ce pourrait-être soit une sécrétion inconnue , soit une amorce de la zone glomérulée (MOERI 203) .

La zone foetale

Les cellules présentent la même disposition que celles de la zone dont elles occupent la place, ou bien sont serrées les unes contre les autres (ROSS 230) .

La vascularisation est très riche et les nombreux capillaires sont du type sinusoide, à revêtement endothélial discontinu .

Ces cellules sont du type compact, mais plus grosses que celles de la zone réticulée adulte .

Le cytoplasme est abondant, et éosinophile .

Le gros noyau, pâle, contient des nucléoles. Les mitochondries sont nombreuses et granuleuses.

Des enclaves lipidiques apparaissent dès le 2ème ou 3 ème mois. Leur nombre diminue en fin de vie intra-utérine : à la naissance, elles forment de gros globules , localisés dans les cellules du centre de la zone foetale (MAC INTOSH 183 LANMAN 153) .

Le réticulum endosplasmique granulaire est bien développé, et le réticulum agranulaire est plus important ici que dans n'importe quel tissu .

Mais les granules d'ARN sont en faible quantité et même absentes à la naissance (MAC INTOSH 183) . Les phosphatases alcalines sont également rares, et leur quantité diminue avec l'âge .

En somme, ces cellules présentent des signes histologiques d'activité supérieure à celle exigée pour la simple survie :

La riche vascularisation de capillaires sinusoides

Le cytoplasme abondant

Les mitochondries identiques à celles de la zone fasciculée adulte (ROSS 230) .

Le grand développement des réticulums agranulaire et granulaire .

indiquent des cellules très actives dans le domaine de la sécrétion .

Cependant, la faible quantité de phosphatase alcaline et de R N P qui , normalement, augmentent sous l'influence de l'A.C.T.H., ne suggèrent pas que ces cellules soient actives au moment de la naissance .

Par contre, ces mêmes cellules semblent actives chez des foetus jeunes, avant la viabilité (MAC INTOSH 183) .

Ceci est confirmé par les études de ROSS (230) qui conclut à une forte activité de la zone foetale par étude au microscope électronique des surrénales de foetus de 6 à 7 semaines;

Pour LANMAN, ces cellules jeunes ont l'aspect de cellules fortement stimulées à l'A.C.T.H., resemblant aux cellules surrénales observées dans les hyperplasies et dans les traitements intensifs à l'A.C.T.H.

L'hypophyse

Ce sont les cellules éosinophiles qui apparaissent les premières, puis les cellules chromophobes; les premières cellules basophiles apparaissent vers la 16 ème semaine pour NICHOLS et Coll. (208) .

Actuellement, on admet que l'A.C.T.H. est sécrété par les cellules basophiles (CURRIE & DAVIES 54); et l'A.C.T.H. apparait bien dans l'hypophyse en même temps que ces cellules basophiles (NICHOLS 208) .

Après la naissance

La glande subit une involution qui lui fait perdre 50% de son poids, elle ne retrouvera ce poids de naissance qu'au moment de la puberté .

Cette involution ne porte que sur la zone foetale qui disparait entièrement. Cette zone forme 80% de la glande, mais une très rapide croissance de la zone adulte explique le déficit inférieur à celui qui est attendu .

Les premiers signes de dégénérescance apparaissent vers le 3ème ou le 4ème jour , parfois dès la naissance :
Les tissus commencent par être très congestionnés, de petites hémorragies s'observent dans la glande, puis la nécrose se produit, commençant au centre : il y a apparition d'abondants lipides dans le cytoplasme les noyaux se pycnosent, les limites cellulaires disparaissent, la cellule se fragmente, et ses débris disparaissent peu à peu .

La nécrose est massive au 14 ème jour, où les phénomènes ont leur maximum d'amplitude .

Le tissu conjonctif qui soutenait la zone foetale, pendant ce temps, s'organise en une bande fibreuse séparant la cortico-surrénale de la zone médullaire . Cette capsule interne est particulièrement nette entre la 5 ème et la 6 ème semaine . A partir de 4 mois, elle regresse, et a totalement disparu à un an .

Ces phénomènes se produisent chez le garçon ou la fille sans différence , chez les enfants nés à terme comme chez les prématurés. Ils pourraient commencer in utéro chez certains postmatures (BOLANDE 24) .

Les facteurs climatiques et raciaux n'interviennent pas, alors qu'ils influencent l'aspect de la surrénales adulte (LANMAN 153)

La même évolution s'observe dans les surrénales accesoires, s'il en existe .

La zone adulte n'est pas atteinte par cette dégénérescence .

Sa croissance continue, lente les premiers jours, rapide ensuite à partir du 4 ème jour, où commence l'involution de la zone foetale. Cette zone ne comporte alors qu'une zone glomérulée et quelques travées de zones fasciculée, pas toujours différenciables histologiquement.

Vers 3 à 4 mois, ces deux zones sont parfaitement individualisées, mais la zone réticulée n'est encore qu'à peine amorcée. Elle n'atteindra d'ailleurs son plein développement que pendant la 3ème enfance.

En même temps que les tissus se développent par mitoses, les cellules acquièrent des caractères histologiques d'activité à partir du 4 ème jour . Dans la zone fasciculée, les cellules prennent l'aspect de cellules claires : le cytoplasme augmente de volume, les lipides se concentrent dans ces cellules .

Les R N P et les phosphatases alcalines sont encore rares au 3 ème jour . Leur quantité augmente également à partir du 4 ème jour et elles se concentrent dans la zone fasciculée (MAC INTOSH 183) .

Les anomalies du développement

Depuis longtemps, on s'est aperçu que les monstres anencéphales naissaient avec des surrénales atrophiées, pesant à elles deux moins de 1 gramme à la naissance pour 6 à 9 grammes chez les nouveau-nés normaux .

Les coupes montrent une zone adulte de volume normal, tandis que la zone foetale est faiblement représentée ou même totalement absente (KERN,ELIOTT... dans LANMAN 153) .

Histologiquement :

La zone adulte est normale, elle n'est ni atrophiée ni hypertrophiée .

La zone foetale, bien que de faible volume, présente au moment de la naissance un aspect inactif semblable à celui des surrénales des nouveau nés normaux (MAC INTOSH 183) .

Les hémicéphales, hydrocéphales, et autres porteurs d'anomalies graves du système nerveux central présentent les mêmes surrénales atrophiées que les anencéphales (LANMAN 153) .

L'étude de foetus jeunes a montré que chez ces monstres, les surrénales se développaient normalement jusqu'à l'âge de 5 mois (MEYER en 1912, BENIRSCHKE, NICHOLS (207) .

Après cette date, la zone adulte continue une croissance normale, tandis que la zone foetale reste stationnaire, ou même diminue de volume .

Il faut noter que l'on trouve chez presque tous les anencéphales, un peu de tissu du lobe antérieur de l'hypophyse , souvent situé sur le plancher du pharynx et non dans la selle turcique . (ANGEVINE en 1938 LANMAN 153) .

Dans un cas de NICHOLS et Coll.(208) il existait une petite hypophyse, contenant beaucoup de cellules éosinophiles, mais très peu de cellules basophiles et chromophobes, dans un tissu conjonctif oedémateux .

Mais par contre le système hypotalamo-hypophysaire est toujouts gravement atteint. L'anencéphalie serait due à une absence de fermeture du tube céphalique . Elle est très précoce puisque ce tube se ferme normalement à 31 jours chez l'homme (255 a)

Des surrénales du même type, avec zone adulte normale, et une zone foetale absente ou faiblement développée se rencontrent dans les insuffisances hypophysaires (SCHWARTZ-TIENE et SERENI (239) rapportent 4 cas décrits par des auteurs américains) .

Le développement surrénal dans diverses espèces animales

Les différences entre espèces sont assez marquées et il est nécessaire d'en tenir compte lorsque l'on tente de transposer à l'homme des résultats expérimentaux . De plus, le développement embryonnaire de la glande se fait également selon des schémas assez variables .

Le rat

Le rat adulte possède une zone glomérulée proportionellement beaucoup plus développée que celle de l'homme. A cette zone, fait suite une mince zone soudanophobe, dépourvue des lipides qui fixent le rouge soudan . C'est dans cette zone, que l'homme ne possède pas,

qu'ont lieu la plupart des mitoses observées . La zone fasciculée, plus étroite, et la zone réticulée, contiennent respectivement des cellules claires et des cellules sombres semblables à celles des glandes humaines . Comme elles, les glandes de rats répondent à l'A.C.T.H. par une déplétion en lipides des cellules claires de la zone fasciculée .

Les rats semblent posséder in utéro une zone foetale ou un analogue (DEANE 60) . Les surrénales apparaissent au I3 ème jour de gestation, c'est à dire proportionnellement beaucoup plus tard que chez l'homme (la gestation dure 23 jours chez le rat) .
Vers le I7 ème jour on observe une mince zone sous capsulaire de petites cellules tassées, et une large masse centrale de cellules disposées en cordons lâches, cependant que les cellules de la médullo-surrénale commencent à se rassembler au centre . Du I7 ème au 23 ème jour, la glande multiplie par sept son volume tant par hypertrophie cellulaire que par mitose, dans tout le cortex. A la naissance, les 4 zones sont individualisées : zone glomérulée, zone soudanophobe, zone fasciculée et zone réticulée; les lipides sont apparus vers le I8 ème jour, le cholestérol le I9ème jour.

Après la naissance, l'involution qui se produit, porte sur les 2 zones les plus internes, c'est à dire les zones fasciculée et réticulée , ce qui entraîne une chute de poids des glande d'environ 35% .
La croissance reprendra entre les 7 ème et 9 ème jour . DEANE note également que les les trois zones présentent des signes histologiques d'activité in utéro .

Malgré des différences, ce schéma de croissance peut être rapproché de celui de l'homme, et beaucoup d'auteurs ont utilisé cette espèce pour l'étude du développement de la glande surrénale .

La souris

On peut reconnaitre sur les coupes de cortico-surrénales de souris adultes, les 3 zones, glomérulée, fasciculée, réticulée proportionnellement assez semblables à celles de l'homme .

La particularité de ces glandes est due à la présence d'une zone spéciale, dite zone X, décrite par HOWARD-MILLER, qui est située entre la zone réticulée qu'elle continue sans limite très nette, et la médullo-surrénale .
L'importance de cette zone X varie beaucoup selon les races de souris. Elle persiste chez la souris mâle jusqu'à la naissance ou la maturation sexuelle. Chez la souris femelle elle ne disparait qu'avec la maturation sexuelle ou la première gestation . Elle persiste au moins 4 mois de plus que la normale chez les souris mâles castrées ou les souris femelles vierges (alors qu'une souris vit environ 3 ans) . Ce fait confirme que la zone X est sous l'influence des ganadotrophines et des hormones sexuelles, et non sous celle de l'A.C.T.H.

On aurait retrouvé une zone X chez le chat et le lapin .

Son rôle exact n'est pas connu. Pour certains, ce serait une simple zone réticulée très développée, mais pour d'autres, ce serait une zone à part, capable de sécréter le composé B et la DOC au début , et plus tard des hormones androgènes . On a voulu y voir l'homologue de la zone foetale de l'homme et des primates. (MAC INTOSH 183 parle de "zone foetale ou zone X ") .

Il est certain que son mode de disparition ressemble à celui de la zone foetale : hyperémie, vacuolisation, formation d'une bande fibreuse séparant la zone réticulée de la médulo-surrénale. Il est aussi probable que toutes les zones foetales des primates ne disparaissent pas au moment même de la naissance, mais peuvent persister quelques mois dans certaines espèces (LANMAN 153) .

On a beaucoup utilisé la souris dans les études sur le développement de la glande surrénale . En particulier, on a tiré augument de la sécrétion probablement androgène de la zone X pour conclure à une sécrétionanalogue de la zone foetale, et aussi pour proposer les gonadotrophines comme facteur trophique du cortex foetal humain .

Il faut cependant noter que l'expérimentation avec les petits animaux de laboratoire , comme le rat et la souris, voit sa valeur limitée du fait des différences avec l'espèce humaine, différences non seulement dans l'histologie des glande surrénales, mais aussi dans le métabolisme normal des stéroides . De plus, le nouveau né humain est beaucoup plus mature que les nouveau -nés de ces espèces.

Les primates :

La zone foetale n'existe avec certitude que chez les primates. On l'aurait trouvée également chez le lion, le tigre, le léopard, l'armadillo, le hamster et, comme déjà vu, chez le rat.(LANMAN 159) . Mais sauf les deux dernières, ce ne sont évidemment pas des espèces sur les quelles on peutpratiquer une expérimentation poussée .

TROPHICITE

C'est l'A.C.T.H. qui, chez l'adulte, contrôle à la fois la trophicité et la sécrétion de la surrénale .

Or, la surrénale apparait avant la fin du Ier mois alors que les premières cellules basophiles ne se distinguent pas avant 16 semaines; de plus, la zone foetale, destinée à disparaitre, présente des caractères tout à fait spéciaux, et enfin le milieu hormonal du foetus est très différent de celui d'un adulte .

Ces raisons ont amené à concevoir que le développement de la surrénale puisse sefaire sous l'influence d'un ou de plusieurs facteurs, et pas forcément de l'A.C.T.H.

En réalité, personne ne connait encore avec certitude les influences exactes qui conditionnent la croissance de la glande . Cependant, plusieurs points sont à peu près acquis :

1°- La zone adulte semble indépendante de toute action trophique hormonale.

Ceci est essentiellement basé sur le développement normal de cette zone chez les anencéphales, hydrocéphales, insuffisance hypophysaire primitive, insuffusance surrénale congénitale. Ces derniers naissent avec une zone adulte normale, et une zone foetale atrophiée comme les anencéphales, au moins dans un certain nombre de cas . (SCHAWRTZ-TIENE & SERENI 239) .

2°- La trophicité semble indépendante de toute action d'origine foetale pendant les 20 premières semaines . (SCHWARTZ-TIENE & SERENI 239) . On le prouve par le développement normal des surrénales d'anencéphales jusqu'à 20 semaines (NICHOLS 207) et aussi par les données de l'expérimentation .

L'hormone trophique peut-être alors :

la gonadotrophine chorionique (C G)
l' A.C.T.H. de la mère
les oestrogènes

3°- Après 20 semaines, l'action trophique peut être le fait soit de la mère et du placenta comme au début du développement, soit de l'enfant lui-même. Il peut alors s'agir de :

C G placentaire
LH foetale
A.C.T.H. foetale
L'hormone de croissance (GH) foetale
L'hypothalamus

Pour LANMAN (159) la substance adrénotrophique doit répondre aux caractéres suivants :

- être spéciale aux primates (qui seuls ont une zone foetale)
- être produite pendant la grossesse et diaparaitre brusquement à la naissance .
- Ne pas pouvoir agir, pour une raison quelconque, chez les anencéphales .
- agir chez le foetus seulement et non chez la mère .

1°- La ganotrophine chorionique

LANMAN (159) donne pour elle les auguments suivants:

- elle est spécifique des primates .
- elle n'est produite que pendant la grossesse , et l'enfant en est privé à la naissance .
- le maximum de volume des surrénales se voit à la période où la sécrétion de C G est maximum .

Mais par contre on peut noter :

- Les anencéphales ont la C G en quantité normale, puisque le placenta est normal .
- Les surrénales de la mère n'augmentent pas de volume bien qu'exposées à la C G (si l'on a objecté que le foetus en aurait beaucoup plus, le cytotrophoblaste étant en rapport intime avec la circulation foetale, les dosages sanguins et urinaires ont montré qu'en réalité, la mère en avait beaucoup plus que l'enfant) .

- Les femmes souffrant d'un chorioépithéliome ont des surrénales dont l'aspect n'est pas celui des surrénales foetales .
- L'injection de C G à un enfant nouveau-né n'a pas préservé la zone foetale de l'involution .

SCHWARTZ-TIENE & SERENI reprennent à peu près les mêmes arguments. Ils font cependant du développement des surrénales d'anencéphales un augument en faveur de la C G : pour eux, les surrénales se développent normalement pendant les 20 semaines où agit la C G . Après, son taux baissant beaucoup, le relais est pris normalement par L H foetale ce qui n'a pas lieu chez l'anencéphale (239) .

Si LANMAN nie toute action directe de la CG sur le développement des surrénales, il admet qu'elle a sans doute une action indirecte :

- C G pourrait stimuler directement l'hypophyse foetale (156) .
- Et surtout pourrait diminuer la sécrétion de corticoides, et accélérer leur catabolisme d'où stimulation de la sécrétion d'A.C.T.H. par la faible cortisolémie qui en résulte . (156-157-159) .

2°- L H foetale

Pour SCHWARTZ-TIENE & SERENI, elle prendrait le relais de la C G après 20 semaines environ :

- Ceci s'accorde avec l'atrophie des surrénales d'anencéphales après 20 semaines seulement .

- Les testicules des anencéphales ont beaucoup de tissu conjonctif et peu de cellules intersticielles . Ceci prouve une déficience de L H hypophysaire, mais ne prouve pas cependant qu'elle soit en cause dans le cas de la surrénale (239).

Cette théorie est également celle de BENIRSCHKE (9).
Après étude d'anencéphales et d'hydrocéphales, il conclut à l'action de C G puis de L H foetale, indépendamment de l'A.C.T.H.
Cette sécrétion de L H par l'hypophyse foetale se développerait sous l'influence des taux toujours croissants d'oestrogènes, sous le contrôle des noyaux hypothalamiques (SCHWARTZ-TIENE & SERENI 239) .

3° - L'Hormone de croissance

Son rôle, proposé par certains, est tout à fait improbable pour LANMAN (159) .

- Si elle maintient partiellement la trophicité des surrénales après hypophysectomie, elle n'entraîne pas une augmentation du poids et du volume des surrénales .

- G H potentialiserait l'A.C.T.H. d'après les expériences de SELYE qui obtient d'énormes surrénales chez des rats normaux, après un long traitement avec l'hormone de croissance . Mais les préparations de G H contiennent souvent de l'A.C.T.H., et l'on ignore l'action de G H sur l'hypophyse dans ce cas .

4°- L'A.C.T.H.

A) C'est cette hormone qui assure la trophicité de la surrénale in utéro, pour LANMAN (156-157-158-159)
Si l'on peut objecter à cette théorie :
- l'histologie spéciale de la zone foetale
- l'involution post-natale
- la limitation de la zone foetale aux seuls primates ou presque
- Les fonctions plus ou moins connues de cette zone
- les corticoides sanguins bas chez le foetus

Il y a beaucoup d'arguments en sa faveur :
- une forte stimulation à l'A.C.T.H. donne aux glandes surrénales une histologie de zone foetale (hyperplasie, traitements prolongés à l'A.C.T.H. chez des cancers du sein. SYMINGTON, dans LANMAN(159)

- LANMAN (159) traitant unanencéphale par l'A.C.T.H. jusqu'à sa mort à 18 jours, obtient des surrénales ayant l'aspect et l'histologie de surrénales de nouveau né normal, avec début de nécrose.

Même phénomène chez un hydrocéphale mort à 27 jours (157) ses surrénales avaient le volume de celles de nouveau-né normal, deux fois celui de surrénales d'enfant du même âge .

- Expérimentalement, seule l'A.C.T.H. peut donner des surrénales proportionnellement aussi volumineuses, chez les animaux hypophysectomisés .

- Les enfants de mères traitées à l'A.C.T.H. naissent avec des surrénales atrophiées .

- Les zones foetale et adulte semblent avoir la même origine embryologique .

- Les 2 zones sont stéroidogéniques .

B) Toujours pour LANMAN, l'origine de cette A.C.T.H. n'est pas à rechercher chez la mère :

- Ses propres glandes surrénales ne sont pas stimulées
- L'A.C.T.H. ne traverse que très peu le placenta
- L'hypophyse de la mère ne préserve pas les anencéphales de l'atrophie surrénalienne .

Elle n'est pas non plus placentaire, car les anencéphales ont un placenta normal .

C'est donc l'A.C.T.H. de l'enfant lui même qui règle la trophicité de ses surrénales, et ceci s'accorde bien avec le fait que les anencéphales aient une hypophyse réduite à quelques îlots de cellules et que les nouveaux nés morts d'hyperplasie congénitale aient de très grosses glandes surrénales .

Les glandes surrénales de la mère ne sont pas modifiées car la très faible quantité d'A.C.T.H. qui peut traverser le placenta se trouve diluée dansun volume sanguin beaucoup plus grand que celui de l'enfant .

Cette stimulation est très importante pour LANMAN puisque seuls de très hauts taux d'A.C.T.H. peuvent la reproduire .

Elle pourrait être primitive, mais plus probablement secondaire à une carence en corticoides, par mécanisme feed-back comme chez l'adulte .

Cette "carence" serait due à une proportion moindre de composé F parmi les corticoides (c'est le composé qui a le plus puissant effet inhibiteur sur l'A.C.T.H.) et surtout à une perte axagérée par catabolisme accéléré et à travers le placenta .

En faveur de l'établissement du mécanisme feed-back dès la vie intra-utérine, LANMAN donne les auguments suivants :

- Les nouveaux-nés atteints d'hyperplasie ont des surrénales plus volumineuses que celles des nouveaux-nés normaux, ce qui prouve que la stimulation n'est pas maximum pendant la vie intra utérine .
- Le foetus répond aux variations de la corticoidémie : la surrénalectomie de la mère provoque une hypertrophie des surrénales foetales. Inversement, un traitement de la mère par l'A.C.T.H. ou le composé E entraîne une atrophie des surrénales foetales jusqu'à ressembler à celles d'anencéphales. . Alors que l'A.C.T.H. à une mère surrénalectomisée ne modifie pas les surrénales du foetus (ce qui prouve encore que l'A.C.T.H. de la mère ne franchit pas le placenta, mais les corticoides seulement).

C) Les données expérimentales :

Entreprises dans différentes espèces, souris, lapins, poulets, chats, rats surtout, ces données sont en accord avec les vues précédentes .

JAILER (122) montre que l'hypophyse de rats nouveau -nés ne contient pas ou peu d'A.C.T.H. Il avait aussi montré (121) que l'on ne peut obtenir des rats nouveau -nés une réponse au stress que constitue le froid .

Cependant l'A.C.T.H.exogène provoque une réponse . KLEIN (141) en 1951 conclut à une inhibition de l'axe hypophyso-surrénalien du foetus par l'A.C.T.H. de la mère .

Cependant, dès cette époque, MOSKOVA (1949.204) trouve de l'A.C.T.H. dans l'hypophyse d'embryon de poulet de 16 à 18 jours, et JOST (1951) (131) montre que l'hypophysectomie, chez le foetus de rat comme de lapin, entraîne une atrophie des surrénales, prévenue par des injections d'A.C.T.H.

La propre hypophyse du foetus est donc capable de maintenir la trophicité des surrénales, notion suggérée depuis longtemps .

Ceci est confirmé ensuite par de nombreuses expériences :

- l'hypophysectomie foetale, soit par irradiation aux rayons X, soit par décapitation du foetus (technique de JOST) entraine une atrophie des surrénales chez le lapin, le rat, le poulet, la souris, atrophie que peut prévenir l'A.C.T.H.. En même temps que l'atrophie, l'hyphophysectomie entraîne une inhibition de l'accumulation normale de Vitamine C dans les surrénales, également susceptible d'être corrigée par l'A.C.T.H. Ceci a été vérifié chez le rat et le poulet (COHEN 40 , PICON 220) .

- Les expériences d'injection de stéroides conduisent à la même conclusion : la trophicité des surrénales est bien réglée par l'embryon lui-même. Les injections de stéroides provoquent une atrophie des glandes, comme chez le rat adulte, que l'on peut prévenir par injection simultanée d'A.C.T.H. (COHEN 42) .

L'atrophie ainsi induite est plus faible que celle provoquée par l'hypophysectomie. On peut en conclure que c'est la corticoidémie qui règle la sécrétion d'A.C.T.H., qui stimule secondairement la croissance de la glande surrénale .

L'injection d'A.C.T.H. à des foetus normaux de rats ou de lapins provoque une hypertrophie des surrénales .

E) JOST (133) apporte la notion de stade d'action, notion retrouvée pour d'autres glandes endocrines .

Les injections de composés E, F, d'A.C.T.H., l'hypophysectomie sont particulièrement efficaces entre le 18ème et le 20ème jour chez le rat. Chez des foetus plus jeunes, ou plus âgés, le poids des surrénales et l'importance du stock de vitamine C ne sont guère différents de ceux de foetus témoins (COHEN 41-42) .

Pour JOST, pendant cette période, 2 phénomènes ont lieu simultanément :

- Les organes sont dans un état spécial de réceptivité qui les rend particulièrement sensibles à l'hormone .

- La glande endocrine présente son maximum d'activité. C'estce qui semble se produire pour l'axe hypophyso-surrénalien .

Chez l'homme, cette notion n'a pas été mise en évideice aussi nettement . Cependant, MAC INTOSH (183) ne trouve de signes histochimiques d'activité dans la zone foetale que chez des foetus préviables. Chez le foetus plus âgé, la zone foetale parait inactive, la zone adulte seule présente les signes d'une activité réduite .

La faible corticoidémie du nouveau né, l'absence d'activité A.C.T.H. dans le sang du cordon (GEMZELL et Coll 95) ne sont donc pas forcément les arguments contre l'A.C.T.H. comme facteur trophique pendant la vie intra-utérine .

5°- Les oestrogènes

Une action directe de ces composés sur les glandes surrénales est éliminée par tous les auteurs. Mais ils pourraient avoir une action indirecte .

Pour LANMAN (159) les oestrogènes n'agissent pas sur la trophicité surrénale . Les oestrogènes existent dans de nombreuses espèces dépourvues de zone foetale et les anencéphales ont des taux d'oestrogènes normaux . De plus, un traitement aux oestrogènes ne peut préserver la zone foetale de l'involution chez le nouveau-né .

Pour BENIRSCHKE(9) , SCHWARTZ-TIENE & SERENI (239) les oestrogènes provoquent la sécrétion de L H per l'hypophyse foetale, substance qui prend le relais de la C G comme facteur adrénotrophique.

6°- Le rôle du système nerveux central

Les anencéphales. hémicéphales, hydrocéphales, présentent des anomalies caractéristiques .

Si une quantité plus ou moins faible de tissu hypophysaire existe chez presque tous,le diencéphale est constamment gravement lésé, (NICHOLS & Coll. 208) même si la formation d'A . C . T . H . leur était possible, ils ne doivent pas posséder de C.R.F.

L'INVOLUTION

Elle semble déclenchée par la naissance elle-même et la séparation d'avec le placenta, puisqu'elle se produit chez lesnouveau -nés à terme comme prématurés (ULSTROM 261, MAC INTOSH 183)

Quelques hypothèses ont été faites sur le mécanisme de cette involution :

- La disparition du placenta entraine celle des oestrogènes, donc disparition de la sécrétion de L H par l'hypophyse foetale BENIRSCHKE (9) SCHWARTZ-TIENE & SERENI (239).

- Les auteurs qui admettent l'A.C.T.H. comme facteur trophique supposent qu'une chute de sa sécrétion est en jeu . Le placenta semble responsable d'un catabolisme exagéré des 17-0H-CS . Ce facteur ayant disparu , la corticodémie augmente, donc la sécrétion d'A.C.T.H. diminue considérablement .

- Les modifications circulatoires créées par la suppression du système ombilical, donc des conditions d'oxygénation différentes ne semblent pas jouer de rôle (MAC INTOSH 183) . L'involution n'est aucunement modifiée dans le cas de cardiopathies congénitales (LANMAN 153).

Cependant de nombreux faits ne peuvent s'accorder avec la théorie de la disparition du placenta cause d'involution ;

- Rappelons que ni l'A.C.T.H., ni les gonadotrophines, ni l'oestriol, ne peuvent empêcher l'involution de la zone foetale.

- Certains auteurs pensent que la zone foetale peut persister quelque temps chez le prématuré (dans SCHWARTZ-TIENE & SEREN 239) alors que chez certains post-matures, l'involution pourrait commencer in utéro, lorsqu'il y a disfonctionnement placentaire (BOLANDE 24) .

- On peut remarquer aussi que si chez la plupart des primates et chez le rat, l'involution commence bien à la naissance, elle peut se produire normalement avant ou après dans certaines espèces (LANMAN 156). Quand à la zone X de la souris , si elle est réellement l'équivalent de la zone foetale des primates, elle disparait encore plus tard, à la puberté chez les souris mâles, à la première gestation chez les souris femelles. Cette zone X est toutefois sous le contrôle des gonadotrophines et non de l'A.C.T.H., et l'équivalence n'est donc pas prouvée du tout .

EN CONCLUSION

Actuellement, ausune des théories émises n'est totalement satisfaisante, et en fait, on ignore encore la nature du ou des facteurs trophiques de la glande surrénale .

Le diencéphale apparait indispensable, quelque soit la façon dont il agit .

Si, jusqu'en 1958 presque tous les auteurs (LANMAN 160, BENERSCHKE 9, JONES 130, GARDNER 94) accordaient un rôle prépondérant aux gonadotrophines (choriniques et peut-être L H foetale) on semble maintenant accorder un rôle de plus en plus grand à l'A.C.T.H. foetale (LANMAN 159, SCHWARTZ-TIENE & SERENI 239) .

Le rôle des oestrogènes, si rôle il y a , n'est pas encore connu, et moins encore les raisons et les mécanismes qui conditionnent la très singulière évolution .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

M E R E & P L A C E N T A

LES SURRENALES DE LA MERE

Les surrénales de la femme enceinte ont été décrites augmentées de volume dès 1910 (ASCHOFF chez des femmes mortes pendant l'accouchement) et ceci a été retrouvé ensuite par différents auteurs. GEMZELL (96) en 1953 attribue cette hypertrophie au taux élevé d'oestrogènes.

Cependant, WHITELEY & STONER (279) en 1957, en étudiant les surrénales de 24 femmes mortes subitement pendant la grossesse, notent les points suivants :

- le poids est légèrement augmenté, mais la différence n'est pas statistiquement valable.
- La largeur totale du cortex est supérieure à la normale, et la zone modifiée est la partie proximale de la zone fasciculée.
- Mais l'aspect histologique de ces surrénales est normal. Ce n'est pas l'aspect de glandes fortement stimulées.

Il semble donc que si les surrénales sont légèrement hypertrophiées pendant la grossesse, cette augmentation de volume ne s'accompagne pas d'une hyperactivité parallèle .

LES 17 C S MATERNELS

1°- L'excrétion urinaire

L'élimination des 17 CS totaux a été rapportée non modifiée dès 1937 par DINGEMANSE (70) qui utilisait un test biologique .

PEARLMAN & PINCUS (215) (1943); VENNING (1946) (265), confirment ce résultat en employant un dosage chimique: la méthode de PINCUS au trichlorure d'antimoine ($SbCl_3$) qui dose les 17 CS sauf la DHEA .

Par contre, les chromogènes de ZIMMERMANN sont trouvés en quantité supérieure à la normale, par différents auteurs. Ces chromogènes groupent les 17 CS plus les stéroides en C 21 avec une fonction 20 céto, ces derniers ayant I/6 de la chromogénéicité des premiers . (NUYENS (210), HUIS IN'T VELT (120), BIRKE et Coll(16), SCHULLER (238) .

Cette augmentation a pu être évaluée à 40% pour les 4 derniers mois de la grossesse (CHEYMOL & Coll. 36) .

Cette augmentation est plus ou moins précoce :
MARTIN et MILLS (189) ne trouvent les KS augmentés que pendant les 3 dernières semaines, alors que BIRKE (16) observe l'augmentation des ZIMMERMANN dès la 8ème semaine. Leur taux s'accroissent constamment sauf un plateau entre la 12 ème et la 24 ème semaine (c'est à dire de la fin du 3 ème mois au milieu de 6ème mois de grossesse .) .

Les ZIMMERMANN étant augmentés et les chromogènes $SbCl_3$ étant normaux, il est donc logique d'admettre que ce sont les composés 20 céto et non les 17 CS qui sont augmentés . Ces composés 20 céto sont les métabolites de la progestérone .

Les fractionnements chromatographiques l'ont confirmé :

Tous les auteurs trouvent de grandes quantités de stéroides 20 céto, qui ne sont présents qu'à l'état de traces chez les adultes normaux.

Les principaux de ces composés, trouvés par DOBRINER (72) DAVIS et PLOTZ (58) BIRKE & Coll. (16) sont :

- La pregnanolone et
- L'allopregnanolone

Mais on trouve aussi :

- La pregnandione
- L'allopregnandione
- La 17 isopregnanolone
- La 11 céto allopregnanolone

Le pregnandiol et l'allo pregnandiol, qui ne sont pas des composés 20 céto, sont également trouvés en grandes quantités.

Tous ces composés se supperposent aux 17 CS, ce qui rend difficile l'interprétation des pics chromatographiques. Une identification plus poussée est nécessaire pour reconnaitre les différents produits éliminés.

Tous les auteurs s'accordent à trouver une diminution des 17CS urinaires eux-mêmes (DOBRINER & LIEBERMAN (72), DAVIS & PLOTZ (58), HUIT IN'TVELT (120) BIRKE & Coll. (16).

Cette diminution porte sur les 3 composés normaux :

- D H E A
- Androstérone
- Etiocholanolone

Les 11 oxy 17 CS et les K G S présentent un intérêt particulier du fait qu'il sont essentiellement des métabolites du composé F c'est à dire qu'ils appartiennent au groupe gluco corticoide et non aux androgènes .

DOBRINER & LIEBERMAN (72) DAVIS & PLOTZ (58) observent une diminution des 11 oxy 17 CS (11 céto étiocholanolone, II OH étiocholanolone, 11 OH androstérone) en fin de grossesse.

Pour HUIS IN'T VELT (120) le taux des 11 oxy 17 CS est multiplié par deux pendant le premier trimestre de la grossesse, par 3 pendant le 3ème trimestre avec une chute significative des taux pendant le second trimestre .

BIRKE & Coll (16) trouvent également une augmentation des 11 oxy 17 CS avec un pic vers la 32 ème semaine (début du 7ème mois) correspondant à celui des 17 OH CS du plasma .

BAYLISS & Coll (16) notent également une augmentation assez tardive des 11 oxy 17 CS .

Même divergence lorsque le dosage porte sur les K G S qui correspondent à peu près aux métabolites en C 21 des 17 OH CS alors que les 11 oxy 17 CS ne représentent qu'une faible partie

Ils sont normaux, pour MARTIN & MILLS (189), légèrement augmentés pour NORYMBERSKI (209) et pourSCHULLER (238)

2°- Dans le plasma

On retrouve la baisse des taux de I7 CS constatée dans l'urine.

Pour GARDNER (93) leur taux passe de 60 Y/100 cc de plasma, taux d'adulte normal, à moins de 20 Y avant l'accouchement. Et ces 18 ± 2 Y seraient des composés 20 céto et des 17 CS. MIGEON & Coll (180-197) ne trouvent plus que 10 à 20 Y de D H E A dans 100 cc de plasma en fin de grossesse, aulieu de 40 Y/100 cc taux d'adulte normal.

Il semble donc que le sang et les urines soient riches en métabolites de la progestérone, composés qui interfèrent avec la plus importante des réactions colorées servant au dosage des 17 CS, composés qui peuvent être des " K G S " .

L'augmentation des 11 oxy 17 céto peut également s'expliquer ainsi, certains métabolites de la progestérone pouvant être oxygénés en 11 .

Quand aux 17 CS eux-mêmes, leur taux serait normal ou abaissé.

Pour BIRKE & Coll. (16) des stéroides sécrétées par le placenta inhibent partiellement la formation par les surrénales des précurseurs de l'étiocholanolone et de l'androstérone, ceci, soit par action directe, soit par l'intermédiaire de l'A.C.T.H.

D'autre part, une charge en composé F ou E exogène reproduit les mêmes modifications dans la nature des 17 CS éliminés : augmentation des 11 oxy 17 CS, diminution des 11 désoxy 17 CS (BIRKE & PLANTIN 17) .

Le retour des 17 CS à la normale après l'accouchement exige plusieurs mois (GARDNER 93) bien que presque toutes les femmes présentent une élévation transitoire de leur taux de 17 CS au moment de l'accouchement .

LES MINERALO CORTICOIDES

L'aldostéronurie normale est inférieure à 10 Y par 24 heures. Celle de la femme enceinte monte jusqu'à 60 à 100 Y/24h pour

MULLER & GAUTHIER (205) et de 20 à 125 Y pour LAIDLAW (152) pendant le troisième trimestre .

Avec de tels taux, l'élimination du sodium devrait être très faible. Elle est cependant normale. La femme enceinte jouirait d'un S.E.F. comme le nouveau-né (MULLER & GAUTHIER 205) .

Le métabolisme de l'aldostérone semble perturbé.

Dans les urines, la fraction libre est légèrement augmentée, et la fraction libérée à pH 1 est multipliée par 8 . Par contre, la fraction glycuro-conjuguée est très diminuée .

La sécrétion elle-même est doublée (TAIT 251).SOLOMON & Coll (246) observent aussi cette sécrétion augmentée chez 62 femmes enceintes normales, sécrétion pouvant varier selon la quantité de Na du régime. Cette sécrétion serait influencée par la progestérone : si il y a mort in utéro de l'enfant, les 2 sécrétions (aldostérone et progestérone) retournent au taux d'avant la grossesse. A ce moment la progestérone exogène provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone qui persiste au moins une semaine après l'arrêt de ce traitement .

L'origine de l'aldostérone et de l'éventuel S.E.F. semble être la surrénale de la mère : les Addisoniennes enceintes n'ont pas ces taux très élevés (BEAULIEU et Coll (7), CRISTY et Coll (53), LAIDLAW (152) trouve de 1 à 4 Y/24 h chez une femme enceinte surrénalectomisée.

Si BERLINER & Coll. (10) ont pu extraire de l'aldostérone du placenta, ce peut-être un simple phénomène de concentration des stéroïdes amenés par le sang ,

LES 17 OH CS

HENCH, en 1938, note l'amélioration du R A A pendant la grossesse .

1°- Modification des 17 OH CS urinaires

VENNING en 1946, par un test biologique trouve une augmentation des gluco-corticoïdes pendant la grossesse, avec 2 maximum, l'un à 10-11 semaines, l'autre à 31-32 semaines (soit le milieu du 8ème mois).

De 1946 à 1953, différents auteurs retrouvent ces taux élevés, mais par des test plus ou moins spécifiques :

mesure des lipides neutres réducteurs
- - formaldéhydogènes
- - composés réagissant avec la dinitrophénylhydrazine

Cependant, les auteurs utilisant la réaction de PORTER & SILBER trouvent des taux normaux (JAYLE & Coll. (128), DEVIS (62) GRAY (100), MIGEON & Coll. (196) . Le même phénomène est retrouvé par SCHULLER (238) : les composés PORTER & SILBER sont normaux mais les 17 OH CS totaux et les K G S sont augmentés .

APPLEBY & NORYMBERSKI (2) arrivent aux mêmes conclusions:

les 17 OH CS urinaires, sont augmentés de 40% pendant le 3 ème trimestre de la grossesse, mais les métabolites du cortisol sont normaux. L'augmentation porte sur les composés 17 OH 21 désoxy (pregnantriol).

Il existe également des modifications qualitatives dans les urines:

la proportion des formes libres est supérieure à la normale, alors que celle des formes conjuguées est inférieure (GRAY (100), DEVIS (62), MIGEON & Coll. (195-196) .

Ceci explique l'augmentation constatée par VENNING, les formes libres non réduites étant plus actives sur les tests biologiques. Ceci indique d'autre part un ralentissement de la fonction hépatique .

On a isolé des urines de femmes enceintes des composés particuliers : la 6 β OH F et ses métabolites (FRANTZ & Coll (88)). Ces composés n'existent chez les sujets adultes qu'en traces . En fin de grossesse, DORFMAN (75) le trouve avec le composé F dans le rapport F/6 βOH F = 2/1 .

2°- Modifications plasmatiques

L'augmentation des formes libres est constatée à l'unanimité par tous les auteurs :
GEMZELL (96) WALLACE (276) ASSALI & Coll. (3) ROBINSON & Coll (228) BAYLISS & Coll. (5) SEEMAN & Coll. (241) MIGEON & Coll. (190-196-197- 200) VARANGOT & Coll. (263) MAC KAY & Coll. (184) GOLD(97) BIRKE & Coll. (16) CRISTY & Coll. (52) .(ci-joint tableau)

Les taux sont trouvés multipliés par 2, 3, ou 4 selon les auteurs.

Pour la plupart, (sauf ROBINSON qui à 71 cas) l'augmentation est progressive pendant toute la grossesse, plus ou moins régulière. BIRKE & Coll. observent 2 pics : l'un à 20 semaines, l'autre à 32 semaines, avec une baisse significative des taux sanguins de la 32ème semaine à la 36 ème semaine -(ces taux diminuent de I/2)

Les corticoides plasmatiques, déjà élevés, subissent une nouvelle augmentation au moment de l'accouchement. La césarienne se révèle moins " stressante" que l'accouchement par les voix naturelles, puïsque les taux sont moins élevés dans le Ier cas .
VARANGOT & Coll. (263) GEMZELL (96) SEEMAN & Coll. (24) MAC KAY & Coll. (184) MIGEON & Coll (197-190-193-196-200) BERTRAND & Coll. (13) .(ci-joint tableau)

Après la naissance, les 17 OH CS mettent un certain temps à revenir à la normale, de 4 à 8 jours pour la plupart des auteurs (MIGEON, MAC KAY, GEMZELL, BAYLISS, & VARANGOT.) Pour BIRKE, ils sont tous normaux après 4 semaines, cependant que ROBINSON trouve des taux encore élevés après 6 à 9 semaines .

AUTEURS	nombre de cas	taux normaux	10 semaines	20 semaines	30 semaines	36 semaines	37 à la fin	taux X par
GEMZELL (96)		6,6 ± 0,95	10	14,5	19		22	4
WALLACE (276)						32 46		
ASSALI (3)					..... 49			
ROBINSON (228)	71	12 ± 1		.....	.....	33		3
BAYLISS (5)		10 à 13	10-13				24	2
SEEMAN (241)		16,4 ± 2,7					52,5±5	3
MIGEON (190)	6	8,5 à 15					31(17à50)	2,5
MIGEON (197)						..... 10 à 71 ...		
MIGEON (200)	33					..... 23,3 ± 9,2		2
MIGEON (196)		15,5 ± 6,3				..... 28,6		2
VARANGOT (263)		14,9				..... 34,5(25,5à47,5)		
MAC KAY (184)								
BIRKE (16)		5,1	11		21,5	11,6		

AUTEURS	nombre de cas	Taux normaux Y / 100 cc	A CCOUCHEMENT			
			Normal	Taux X par:	Césarienne	Taux X par :
GEMZELL (96)		6,6 ± O,95	36 ± 2,7	6		
SEEMAN (241)		I6,4 ± 2,7	79;9	5		
VARANGOT (263)	20	I4,9	84,5	5,5		
MAC KAY (184)			80			
MIGEON (197)	24	8 - 15	23 - 83	3 à 5		
MIGEON (200)	9 + 24		38 - 78		8 - 98	
MIGEON (190)	14		59 (23-81)			
MIGEON (193)			> 40		< 40	
BERTRAND (13)	14	15,2	55,8	3,5		

Les chromatographies sur papier ont montré l'hydrocortisone comme principal composé comme chez les adultes normaux (MIGEON & Coll. 195-196-200 MARTIN & MILLS 189).

Comme dans les urines, la proportion des formes libres est plus grande, celle des conjugués plus faible que normale. Et ceci entraîne les mêmes conclusions .

En résumé : comme dans le cas des 17 CS, les dosages urinaires sont troublés par l'interférence des métabolites de la progestérone. D'après les dosages par la réaction de PORTER & SILBER, très spécifique des métabolites du composé F, on admet que les 17 OH CS urinaires ne sont pas augmentés .

Dans le plasma, par contre, si le taux des formes conjuguées est plus petit que normal, l'élévation des formes libres est certaine. Compte tenu des variations dues aux différences des techniques, on peut dire que ces composés s'élèvent peu à peu pendant toute la grossesse jusqu'à valoir 2 à 3 fois le taux normal, juste avant l'accouchement .

Plusieurs hypothèses ont été faites pour expliquer ces modifications ,

- Hypersécrétion par la glande surrénale de la mère
- Origine extra-surrénale
  - Enfant
  - Placenta
  - Ralentissement du catabolisme

3°- Hypersécrétion de la surrénale de la mère

C'est uhe hypothèse ancienne, basée sur l'hypertrophie des surrénales associées avec l'augmentation des sorticoides urinaires et plasmatiques .

Cette hypersécrétion serait due à une stimulation plus forte par une A.C.T.H. d'origine soit hypophysaire soit placentaire, stimulation qui ne serait pourtant pas maximum puisque l'A.C.T.H. exogène réaugmente encore les taux (ASSALI & Coll. 3 GAARST & ASSALI 91)

De fait, GRANIRER (98) a pu observer une augmentation de l'activité A.C.T.H. du plasma de femme enceinte par le test de SAYERS.

JAILER (123) en 1950-52, avait montré que le plasma de femme enceinte empêche l'atrophie des surrénales de rats hypophysectomisés. Il concluait à la présence d'une A.C.T.H. placentaire qui serait différente de l'hypophysaire ; et il avait montré que l'extrait sec de placenta possède les mêmes propriétés .

SULMAN (249) peut extraire une substance A.C.T.H. du placenta et lui trouve une action mélanotrope .

LUNDIN(182) observe une activité placentaire réelle, mais beaucoup plus faible que celle de l'hypophyse. Comme elle est de grandeur comparable à celle du sang, ce peut être un simple stockage de L'A.C.T. H. hypophysaire par le placenta, et non une sécrétion propre à cet organe.

Pour LANMAN, (161) la substance maintenant les surrénales de rats hypophysectomisés décrite par JAILER, est la C G. Cette hormone stimulerait les cellules intersticielles du testicule, d'où sécrétion de stéroides maintenant partiellement la trophicité de la surrénale .

L'on peut dire qu'une éventuelle A.C.T.H. placentaire n'est pas prouvée du tout. Le placenta pourrait seulement concentrer l'A.C.T.H. venu de l'hypophyse. On peut remarquer aussi qu'il contient 60 à 100 cc du sang de la mère, sang plus riche en A.C.T.H. que le sang normal, ce qui peut être une cause d'erreur.

Il reste cependant que l'activité A.C.T.H. du plasma est supérieureà la normale. POULTON (224) a pu observer chez la souris une hypersécrétion surrénale accompagnée d'une diminution de l'A.C.T.H. hypophysaire pendant les 15 premiers jours de la gestation, puis le phénomène inverse jusqu'à la parturition au 21 ème jour .

BIRKE & Coll. (16) observent le premier pic de 17 OH CS sanguin vers 20 semaines. Ils concluent à une origine surrénalienne, le placenta ne présentant pas encore d'activité stéroidogénique à cet âge.

COPE & BLAKE (47) mesurant la sécrétion surrénale par la méthode de dilution isotopique dans le dernier mois de la grossesse, trouvent une sécrétion de 20 à 40 mg/jour, en moyenne 25 mg alors que la sécrétion normale est de 11 mg (5 à 13 mg). C'est à dire que la sécrétion est multipliée par 2 à 2,5 .

Mais on ne peut pourtant conclure à une hypersécrétion surrénale sous l'influence de l'A.C.T.H. hypophysaire ou peut-être de C G (BIRKE 16) car on trouve des augumehts contre cette hypothèse :

L'aspect histologique des surrénales n'est pas celui des cellules stimulées .

MIGEON & Coll. (194) ne retrouvent pas l'augmentation de sécrétion ni à mi-grossesse, ni près du terme, par la même méthode de dilution isotopique .

Les taux urinaires des 17 OH CS semblent finalement être normaux .

L'hypersensibilité à l'A.C.T.H. constatée par certains auteurs (CRISTY et Coll 52) n'est pas retrouvée par tous (MIGEON 200).

Cet effet semble du aux oestrogènes et ne pas s'accompagner d'une augmentation réelle de la sécrétion . Il y aurait simplement sous A.C.T.H. augnentation de sécrétion d'amplitude normale en partant d'un taux de base plus grand que normale .

Actuellement, on ne peut éliminer ni affirmer la part d'une hypersécrétion des surrénales de la mère .

4°- Origine extra-surrénale

La part de l'enfant étant pratiquement nulle, on ne peut trouver l'origine des taux plasmatiques élevés que dans le placenta ou dans une modification du catabolisme de la mère .

a) Le rôle du placenta

Le rôle du placenta comme source de corticoides est encore fort discuté .

JOHNSON & HAYNES (129) en 1952 trouvent une activité de type surrénalien dans le placenta par les tests biologiques du dépôt de glycogène dans le foie de rat et de la survie des rats . Mais cette activité est beaucoup plus faible que celle de la glande, si bien qu'ils ne peuvent affirmer qu'il y ait sécrétion de stéroides par le placenta. Ce peut-être aussi bien une concentration des produits de la surrénale.

DE COURCY et Coll. (61) isolent le placenta aussi débarassé que possible du sang maternel le composé E en quantité dosable, des traces de composé F et 3 composés 3céto $\alpha\beta$ insaturés non identifiés .

BERLINER (10) obtient les composés F, E, THE, A, l'aldostérone et un composé androgénique à partir de placenta .

Mais tout ceci ne prouve pas la sécrétion de ces composés par le placenta .

Et si LITTLE & ROSSI (169) observent une augmentation des 17 OH CS (F, E, & S,) après incubation de placenta dans le liquide de RINGER, on ne trouve pas plus de 17 OH CS dans les sinus placentaires que dans les veines du bras. (BAYLISS & Coll. 5).

Récemment, VENNING & SYBULSKI (267) ont pu isoler de placenta humain à terme de la progestérone, cortisone, hydrocortisone, la 16 α OH testosérone (précurseurs des oestrogènes) et 3 stéroides non identifiés. L'incubation de placenta avec du cholestérol ou de la Δ 5 prégnénolone provoque une augmentation de la formation de progestérone, mais ne modifie pas les taux des autres composés .

L'addition de C G, de prolactine (L T H), d'A.C.T.H. ne produit aucun effet.

Ceci ne suggère pas non plus une sécrétion par le placenta lui-même, sauf pour la progestérone. Cependant, ces auteurs trouvent le composé E au taux très élevé de 33 Y/g de tissu placentaire frais. Une simple concentration l'expliquerait difficilement. Les autres auteurs obtiennent toutefois des quantités inférieures :
TROEN (225) moins de I Y de composés PORTER & SILBER par gramme de tissu, de COURCY (61) environ IOO Y de composé E par placenta .

Cependant, POLVANI & Coll. (223) utilisant comme substrat de la progestérone tritiée ont pu obtenir de la cortisone et du cortisol marqués + 2 autres stéroides non identifiés .

Et, TROEN (255) en perfusant des placentas entiers observe une nette augmentation des chromogènes
PORTER & SILBER, sous forme libre, comme sous forme glycuro-conjuguée. Ces chromogènes étaient les composés F, E, S, la T H F et la T H E pour 50 à 80 % .

Le fait qu'on trouve des hormones chez les femmes Addisoniennes ou surrélalectomisées enceintes a été apporté comme argument en faveur d'une sécrétion placentaire .

JAILLER, en 1950 (125) observe le cas d'une addisonienne qui avait des 17 CS élevés et avait répondu à l'A.C.T.H. par une chute des éosinophiles, ce qu'elle ne pouvait plus faire après l'accouchement.

Une autre femme addisonnienne dont le taux plasmatique de 17 OH CS était nul avant et après la grossesse atteignait 4 Y à 2 mois, 28 Y près du terme . Le taux urinaire était presque aussi élevé que ceux d'un Cushing (JAILER 124) .

HILLS et Coll. (115) en 1954 rapportent le cas de 2 femmes surrénalectomisées pour hypertension artérielle, qui avaient des glucocorticoides sanguins multipliés par 2 ou 3 pendant la grossesse. Mais elles ne répondaient pas à l'A.C.T.H. et on ne pouvait arrêter la thérapeutique substitutive, et elles n'étaient pas protégées contre une crise d'insuffisance surrénale .

Pour MICEON (196) si on arrête la thérapeutique, les taux urinaires retombent à zéro . Si l'on donne une dose constante, l'augmentation progressive ne se fait pas. L'allongement de la I/2 vie plasmatique suffit à expliquer des taux sanguins multipliés par 2 ou 3 .

Pour BEAULIEU, (6) les mesures des 17 OH CS urinaires, de l'aldostérone urinaire, du composé F plasmatique, chez des Addisoniennes enceintes, semble indiquer qu'il n'y a pas de synthèse de corticoides dans le placenta. L'A.C.T.H. est sans effet dans ces cas.

Il semble donc que la sécrétion de glucocorticoides et hormones du même type par le placenta ne soit pas absolument prouvé. Les expériences utilisant les précurseurs marqués ne sont pas encore très

nombreuses ni toujours en bon accord .

Certains auteurs admettent que les composés extraits du placenta ont été amenés par le sang maternel, le placenta ayant pu les concentrer. La présence d'une de ces fonctions, sécrétion ou concentration, n'élimine d'ailleurs pas forcément la présence de l'autre .

Le pouvoir de concentration du placenta a pu être prouvé par MIGEON & Coll. (194) pour les formes libres: ils trouvent des quantités de 3 à 6 fois supérieures dans des placentas de 18 à 23 semaines que dans le plasma. Ces taux sont trop faibles pour correspondre à une sécrétion .

b) Modification du catabolisme

Seul ce facteur semble être sûr actuellement :

- Lui seul peut expliquer la coexistence d'une élimination urinaire normale et d'un taux de forme libre plasmatique élevé .

- La I/2 vie plasmatique est augmentée. La I/2 vie normale étant de 80 mn, celle mesurée en fin de grossesse est comprise entre 100 & 180 mn (moyenne 140mn). Ceci suffit à expliquer des taux plasmatiques doublés sans faire intervenir une sécrétion supérieure à la normale. MIGEON & Coll. (195-196) .

Cette I/2 vie allongée est retrouvée par CRISTY (52) BERTRAND & Coll (13) : au moment de l'accouchement 230 mn au lieu de 98 mn , I/2 vie normale.

Au milieu de la grossesse (19-20 semaines) la demi vie serait déjà légèrement augmentée (85 à 100 mn chez 3 sujets) bien que la différence ne soit pas statistiquement valable; à cette époque, les conjugués sont normaux dans le plasma (MIGEON & Coll. 194) .

- Les 2 facteurs du catabolisme : réduction et conjugaison, sont touchés mais la réduction semble plus déficiente que la conjugaison et atteinte plus précocement :

La 6 β OH F se voir lorsque la conjugaison est faible et son taux d'élimination est doublé chez la femme enceinte (KATZ & Coll. 134).

La déficience de la conjugaison est prouvée par le taux de libres urinaires plus grand que normal. Dans le plasma, les taux de base des conjugués sont normaux (VARANGOT & Coll 263 ; MIGEON & Coll. 194-195; BERTRAND & Coll. 11-13). mais lorsqu'on injecte du composé F l'augmentation des formes conjuguées est plus faible (inférieure de 50% à celle des adultes) et se produit beaucoup plus lentement que chez le sujet normal (après 4 h au lieu de 2 h); les formes libres peuvent alors atteindre des taux bien supérieurs à ceux observés chez les sujets normaux.

GREENBERG & GARDNER (101-102) retrouvent ces phénomènes chez la rate pendant la gestation . Le ralentissement porte sur la formation de T H E et non sur la conjugaison elle-même.

La cause de ces modifications

a) Les corps progestatifs du sérum : pregnénolone, allopregnantriol, et pregnandiol surtout, ont un pouvoir inhibiteur partiel de la glycuronyl-transférase in vitro (HSIA & Coll 119) .

b) Mais la cause essentielle est à rechercher dans une élévation de la C.B.G., elle-même due à l'influence des taux élevés d'oestrogènes (LANMAN 159, MIGEON & Coll. 194).

De nombreux auteurs ont étudié les effets d'une surcharge oestrogénique chez les sujets normaux.
WALLACE & CARTER(275), MILLS & Coll. (202) PETERSON (218-219) DOE & Coll (73) HERMANN & Coll (113) VOGT (274) POULTON & REECE (224) ROBERTSON & Coll. (228) SANDBERG (233) BERTRAND & Coll (13) KATZ, LIPMANN & Coll. (134-168)., SANDERG & SLAUNWHITE (235).

Les modifications obtenues sont assez exactement celles de la grossesse.

D'après ces auteurs, qui utilisent soit l'éthinyl-oestradiol, soit du diéthyl-stilboestrol, on observe dès le second jour du traitement une élévation des formes libres dans le plasma (de 10-20 Y/100 cc à 40-60 Y/100 cc) .

En même temps à la fois les 17 CS et les corticoides sont abaissés dans l'urine; à 20 à 50 % de la valeur initiale pour les 17 OH CS . On note aussi des modifications qualitatives dans les urines : la proportion des formes conjuguées est inférieure à le normale, et l'élimination de la 6 β OH F libre est augmentée, approximativement doublée.

La réponse à l'A.C.T.H. de ces sujets est d'amplitude normale pour les corticoides, diminuée pour les 17 CS. Dans les urines ce sont surtout les formes libres qui augmentent .

La sécrétion est admise normale ou même diminuée (PETERSON) par la méthode de dilution isotopique. Ces modifications portent sur le composé B comme sur le composé F (PETERSON). POULTON & REECE (224) observent aussi une augmentation de l'A.C.T.H. sanguine multipliée par 10 pour ce dernier qui trouve également une diminution du contenu en cholestérol de la surrénale.

Le mécanisme d'action des oestrogènes est uhe augmentation de la fixation du composé F aux protéines plasmatiques et un ralentissement de la dégradation .

L'allongement de la demi-vie de l'hydrocortisone, conséquence du retard au catabolisme est noté par tous les auteurs : elle est de 1,5 à 2,5 fois plus longue. MILLS & Coll. : de 75 à 114 mn. BERTRAND& Coll : de 98 à 202 mn. PETERSON : 1,5 à 2 fois plus longue.

Cependant la demi-vie de T H F est trouvée normale (PETERSON) ou plus longue (WALLACE). L'étape freinée semble être la réduction du cycle A , plus que la conjugaison elle-même.

Cette conclusion est confirmée par les études pratiquées in vitro : des tranches de foie, mises à incuber avec du composé F marqué fournissent la T H F, la T H E et un peu de 6 βOH F . Si l'on ajoute de l'oestriol au milieu de culture, la production des dérivés tétrahydrogénés diminue à 20% du taux initial alors que celle de la 6βOH F est augmentée de 50 & 100 % (LIPMAN & Coll) .

L'action primitive des oestrogènes semble donc bien être de ralentir la production des dérivés réduits.

La 6βhydroxylation serait une voie métabolique "de secours" .

MARKS & BANKS (1&8) ont montré que l'oestriol inhibe la glucose-6-P des hydrogénase . Or, cet enzyme est indispensable au fonctionnement de la voie des pentoses-phosphates, qui est la seule voie par laquelle puisse de former le T P N H; sans T P N H, la réduction du cycle A n'est pas possible. Ce pourrait être un mécanisme d'action des oestrogènes . Cependant, rien n'est connu avec certitude du rôle des oestrogènes sur la réduction des stéroides dans le foie.

Cette action est différente de celle qui se produit par l'intermédiaire de la transcortine, puisqu'elle a lieu in vitro, avec des coupes de foie débarassée de sang (LIPMAN & Coll. 168)

La transcortine est modifiée dans son taux. Celui-ci, dans le cas de la grossesse, est accru de plusieu fois la normale, augmentant régulièrement, avec un pic pendant le 3ème trimestre (SANDBERG 233 SLAUNWHITE & SANDBERG 242).

Son pouvoir à fixérles corticoides est également supérieur à la normale.

Chez le sujet normal, la transcortine est saturée vers 15-20 Y/100 cc de plasma. Pour des taux supérieurs, c'est la forme libre qui augmente, jusqu'à former 2&% du total des 17 OH CS, pourcentage maximum de forme libre obtenu vers 60 Y/100 cc. Après oestrogènes, à 60 Y on n'a encore que 4 à 5 % de forme libre et à 200 Y/100 cc on trouve 20% de libre seulement, c'est à dire que les protéines plasmatiques ne sont pas encore saturées (MILLS 201) .

DOE cite les chiffres suivants:

	17 OH CS totaux en Y/100 cc.	liés à la transcortine	libres
Normal	17,2	16,3	0,9
3ème trimestre.....	45,9	39	6,9
5 mg de diéthyl stilboestrol.....	52,9	48,7	4,2

et SANDBERG :

Normal	94 + 12 %
fin de grossesse	88 ± 4,6 %

Seule la fraction non liée à la transcortine est utilisable pour les besoins physiologiques. Ce taux n'est pas ou peu augmenté chez la femme enceinte, expliquant l'absence de signes Cushing et l'élimination urinaire normale (LAUMAN 159) . Le taux accru des 17 OH CS sanguins est secondaire à l'élévation de la transcortine dans le sang (SANDBERG & SLAUNWHITE 236) pour maintenir une quantité normale de cortisol disponible .

LES ROLES DU PLACENTA.

1°- Le liquide amniotique

Sa composition rapelle celle du liquide intersticiel, en plus dilué.

Il est pauvre en lipides (0,5g par litre) en prétéines (2,6g par litres) en glucose (0,3 g/litre) COQUOIN -CARNOT .

Son renouvellement est très rapide et sélectif pour certaines substances.

Le foetus avale sonstamment. Le liquide amniotique est absorbé dans son intestin et de là, passe dans son sang. Des substances venues du liquide amniotique peuvent donc retourner à la mère.

De plus, il y a résorption directe du liquide à travers les membranes.

La part des mictions foetales dans la composition du liquide amniétique est discutée. Elles ne sont pas admises partout.

Stéroides dans le liquide amniotique

Le liquide amniotique contient environ 0,5 g par litre de lipides dont 15 à 20 % de cholestérol (COQUOIN -CARNOT)

On y trouve de la progestérone, mais pas de pregnandiol.

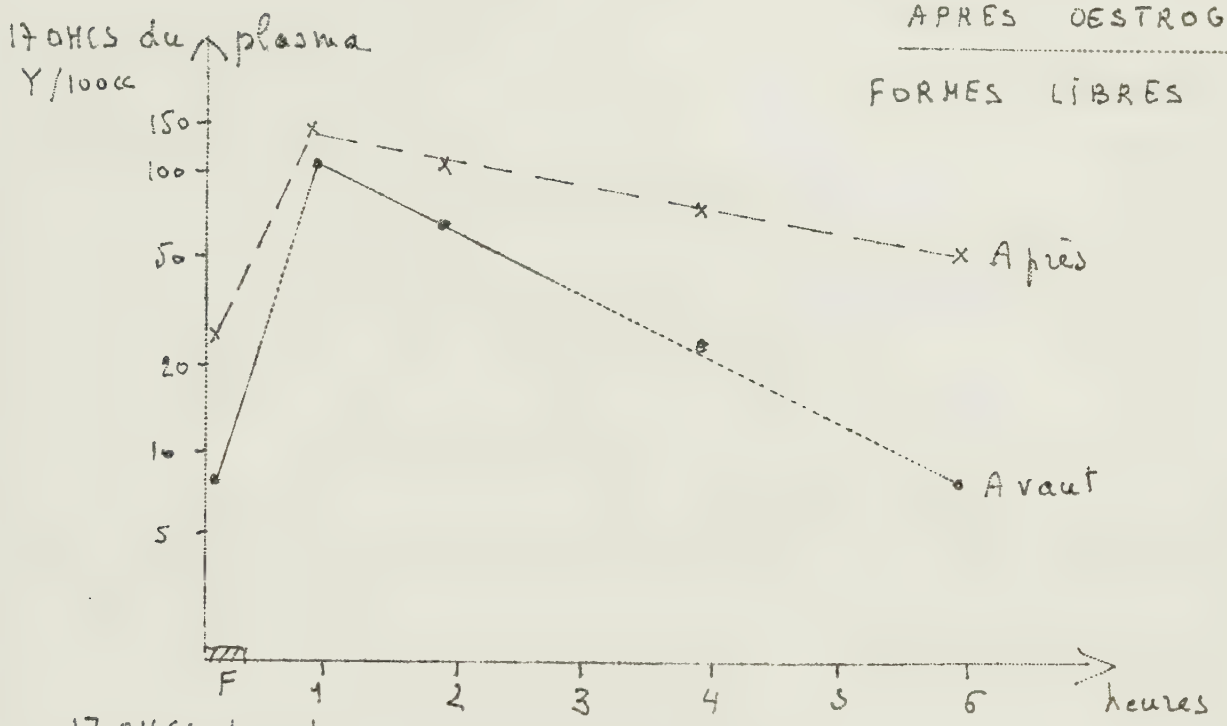
Il contient des oestrogènes, en particulier l'oestriol. Les autres n'y sont qu'à l'état de traces.

Leurs taux sont d'autant plus importants que le foetus est plus jeune.

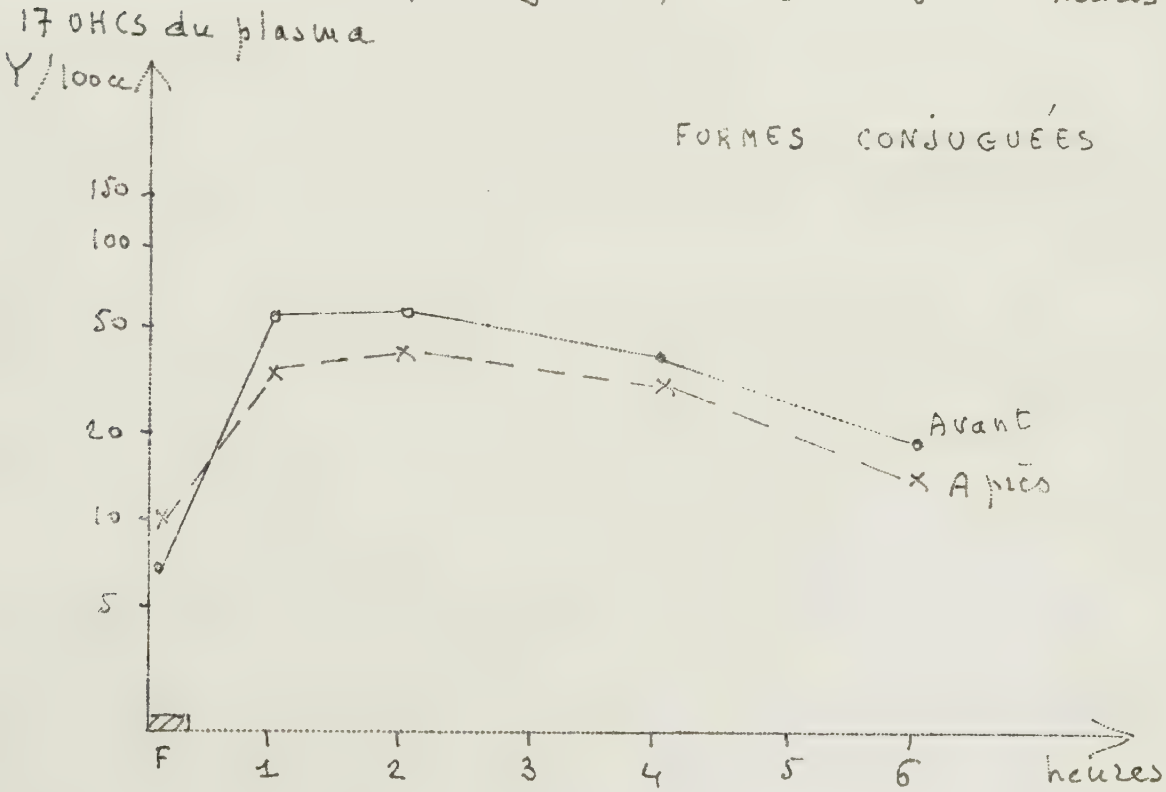
DICZFALUSY (63) cite ces chiffres pour le liquide amniotique à terme :

PERFUSION de COMPOSÉ F AVANT et APRES OESTROGENES

FORMES LIBRES



FORMES CONJUGUÉES



BERTRAND (13)

Oestrone ..... 6,8 Y/litre

Oestradiol 4,3

Oestriol .....945 Y/litre dont IO%de libre.

On n'a pas trouvé de 17 CS dans le liquide amniotique (MIGEON & Coll. 190-197)

Il existe très peu de glucocorticoides au moment du terme :

MIGEON (194) n'en trouve que des traces.

BAIRD (4) dans le liquide prélevé à l'accouchement donne ces valeurs :

Cp sé F environ 25 Y par litre

Cp sé E - 2 à 3 Y par litre

KAWAHARA (135) obtient des valeurs comparables (0 à 5,9 Y/100 cc de liquide.)

A mi grossesse, entre le 3ème et le 6 ème mois, il n'y a pas du tout de glucocorticoides dans le liquide amniotique (MIGEON & Coll. 194) .

2°- Placenta et sécrétion

a) La C G, la progestérone et les oestrogènes

La sécrétion de C G par les cellules de LANGHANS. sécrétion s'affaiblissant considérablement à partir de 4 mois I/2; la sécrétion de progestérone et d'oestrogènes par les cellules du syncithium, sont connues depuis longtemps.

Le mécénisme biosynthétique des oestrogènes est beaucoup plus délicat que celui de la progestérone. In vitro, on peut obtenir de la progestérone, mais des oestrogènes difficilement et en faible quantité. Toute modification de la circulation placentaire, donc des conditions d'oxygénation et de nutrition perturbent la sécrétion d'oestrogènes très rapidement . (CASSMER 34) .

Parmi les oestrogènes sécrétés, l'oestriol domine largement, mais on trouve aussi l'oestrone et l'oestradiol.

La synthèse de l'oestriol se fait mieux à partir d'un stéroide neutre ou phénolique déjà porteur d'un groupement OH en 16, que par hydroxylation de l'oestradiol.

La 16 α testostérone et la 16 α OH Δ 4 androsténedione, qui sont 2 composés androgènes, sont des précurseurs particulièrement actifs de l'oestriol dans ces conditions. (VARANGOT & Coll. 264).

On a pu isoler le placenta humain à terme, la 16 α OH testostérone (VENNING & SYBULSKI 267).

TROEN (255) par perfusion de placenta humain à terme note les mêmes points : ....

Si l'on utilise du 17 β oestradiol marqué comme précurseur, seulement 0,7 à 2% de la radioactivité passe dans l'oestriol.

Presque tout l'oestradiol est transformé en oestrone (58 à 82% de la radioactivité) le placenta opère donc aussi la réaction réversible.

Oestrone ⟷ 17 β oestradiol

On peut extraire du placenta du cholestérol et de la progestérone (VENNING & SYBULSKI 267 & CAGNAZZO 31).

Si l'on ajoute du cholestérol ou de la △ 5 pregnénolone au milieu de culture de placenta, la production de progestérone augmente.

Cependant, ni la C G ni l'A.C.T.H. ni la prolactine n'améliorent le rendement en progestérone. Sa synthèse serait indépendante de l'action de toute hormone trophique.(VENNING 267.)

Pour les oestrogènes, les 2 voies métaboliques (oestradiol donne oestriol, et synthèse directe à partir de composé 16 OH) sont également stimulées par la C G (TROEN). Tous les auteurs insistent sur la nécessité d'ajouter de la C G au milieu de culture ou au liquide de perfusion des placentas, pour obtenir des oestrogènes .

b) A.C.T.H. & corticoides

Le placenta ne sécrète pas d'A . C . T . H. Il ne semble non plus sécréter de 17 OH CS. Tout au plus pourrait-il concentrer ces substances.

c) Les Androgènes

Des auguments indirects, basés sur les mesures de l'élimination de 17 OH CS par les nouveau -nés normaux ou anencéphales, semblent contre l'hypothèse de sécrétion de 17 CS par le placenta. Les 17 CS du foetus sont d'origine surrénalienne .

On n'a pu extraire de 17 CS du placenta.

3°- Placenta et filtration

Ce rôle est connu depuis longtemps et démontré pour des substances très diverses. Cette filtration est un phénomène actif, et non une simple diffusion à travers une membrane inerte .

Ainsi, par exemple, le sodium et le potassium traversent dans les deux sens avec la même vitesse, mais le transfert du potassium est plus leht que celui du sodium.

Le glucose passe surtout dans le sens enfant mère (COQUOIN-CARNOT 48) .

Les vitamines hydrosolubles (C, B_1, B_6, B_{12}, ...) franchissent la barrière placentaire dans le sens mère enfant (CHOW & OKUDA 37).

a) L'A.C.T.H.

Les taux sanguins de 17 OH CS de l'enfant et de la mère sont toujours étroitement par allèl es, quelque soient les conditions : accouchement normal, césarienne, injection de composé F ou d'A.C.T.H. à la mère. Ceci s'explique très bien si le placenta est imperméable à l'A.C.T.H. mais laisse passer le composé F lui-même (MIGEON & Coll. 196-200) . L'A.C.T.H. est d'ailleurs un polypeptide, donc doit diffuser beaucoup plus difficilement que les stéroides.

Ceci est confirmé expérimentalement : L'A.C.T.H. ne franchit pas le placenta chez le rat et le singe. Seules les injections de très fortes doses à la mère, entrainant une concentration sanguine d'A.C.T.H. de beaucoup supérieure à la normale, provoque un faible passage transplacentaire chez le rat (COHEN 40). Dans la même espèce, les foetus hypophysectomisés ont une atrophie surrénale moins grande si la mère est normale que si la mère est elle-même hypophysectomisée (PICON 220, COHEN 39) .

b) Les oestrogènes et la progestérone

Ces substances traversent le placenta rapidement et facilement .

Mais le rapport oestriol, / oestradiol + oestrone est différent dans le sang de la mère et dans le sang de l'enfant (LORAINE 180, DICZFALUSY & Coll. 69).

DICZFALUSY, dans son travail sur métabolisme des oestrogènes chez le nouveau-né (65-69) observe :

- Le placenta est la source des oestrogènes
- Tous trois traversent le placenta rapidement et dans les 2 sens.
- Du rapport différent il tire 2 conclusions:

. L'enfant peut métaboliser l'oestrone et l'oestradiol, et ceci dès le 2ème trimestre de vie intra-utérine

. Le passage transplacentaire des oestrogènes n'est pas du à une diffusion passive : l'enfant peut établir un milieu hormonal approprié et ceci très précocement .

Ces phénomènes de filtration sélective sont retrouvés chez l'animal.

L'oestriol glycuro-conjugué ne traverse pas le placenta du cobaye, (DANCIS & Coll. 55) alors que l'oestriol sulfo-conjugué le traverse (LEVITZ & Coll 165) .

c) Les 17 CS

Les expériences de SALHANICK injectant des 17 CS marqués à la mère ont montré une imperméabilité du placenta dans le sens mère enfant. Cependant, comme les surrénales foetales en sécrétent et qu'on n'en trouve pas dans le liquide amniotique il faut admettre qu'ils sont éliminés par la mère, donc traversent le placenta dans l'autre sens (MIGEON à Coll. 197).

d) Les corticoides

Expérimentalement, chez le rat, tout ce qui fait diminuer la corticoidémie maternelle, c'est à dire la surrénalectomie et l'hypophysectomie, provoque une hypertrophie des surrénales du foetus (PICON 220 COHEN 39) . A l'inverse l'injection de composé E à la mère atrophie les surrénales du foetus. L'opération que subit la mère lorsque l'on enlève l'hypophyse de certains foetus est un stress qui provoque une hypertrophie de ses propres surrénales et une atrophie de celles de foetus témoins non hypophysectomisés. (COHEN 42) .

Ceci prouve bien le passage transplacentaire des corticoides et confirme d'autre part que la sécrétion d'A.C.T.H. du foetus est sous la dépendance de la corticoidémie à laquelle participe largement la mère.

Chez l'homme, la baisse des taux sanguins et urinaires des 17 OH CS de l'enfant après sa naissance, le parallélisme des taux de l'enfant et de la mère, prouvent la sécrétion par la mère et donc le passage transplacentaire de ces substances vers l'enfant.

De même, c'est la mère qui élimine ces composés; on n'en trouve que très peu dans le liquide amniotique.

MIGEON & Coll. (200) prouvent le passage transplacentaire du composé F, près du terme, par la constance du rapport : taux des 17 OH CS dans le sang du cordon, taux dans le sang de la mère, dans toutes les circonstances. Les mêmes auteurs (193-195-196) confirment et précisent les modalités de ce passage en particulier par l'utilisation du composé F 4-C-14 .

- On trouve du composé F marqué dans le sang du cordon dès la 17 ème minute après l'injection ce qui prouve la rapidité du passage.

- On trouve des formes conjuguées marquées, soit synthétisées par l'enfant, soit venues du sang de la mère et ayant traversé la barrière placentaire .

- Comme on ne trouve plus de radioactivité, ni dans les formes libres, ni dans les formes conjuguées du sang de l'enfant, après 24 haures, il y a donc retour à la mère.

- La différence de taux serait due à la différence de quantité de transcortine présente dans le sang. Cette protéine est trouvée en quantité beaucoup plus faible que la normale dans le sang du cordon (SLAUNWHITE & SANDBERG 235).

Les mêmes études à mi-grossesse, (12 à 23 semaines, soit de la fin du 3ème mois au milieu du 6ème mois) entrainent les mêmes conclusions .

- Le rapport des formes libres est déjà d'environ I/3
- On trouve de faibles quantités de conjugués marqués dans le sang du foetus.
- Le composé F 4-C-14 traverse le placenta dans les 2 sens. Il n'y a plus de radioactivité chez le foetus après 24 heures. L'injection du composé F marqué dans le liquide amniotique fait apparaitre la radioactivité dans le sang de la mère dès le 15 ème minute. Son taux se maintient constant entre 3 et 12 heures, ce qui prouve un passage lent et continu (MIGEON & Coll. 194).

Avec la corticostérone marquée, ces auteurs retrouvent le même phénomène : ce stéroide franchit réversiblement la barrière placentaire.

4°- Placenta et métabolisme

a) Les oestrogènes

On a pu montrer que le placenta de cobaye peut réduire l'oestrone en oestradiol et effectuer la sulfoconjugaison de l'oestriol. (LEVITZ 165).

Chez l'homme, les mêmes opérations seproduisent :

- La transformation réversible de l'oestrone en oestradiol a été prouvée par VARANGOT & Coll (264) et par TROEN (255) qui utilisent tous deux la technique de perfusion de placenta entier .

-Le placenta humain peut également former d'autres métabolites : TROEN (255) en ajoutant du 17 β oestradiol tritié au liquide de perfusion obtient, en plus de l'oestrone et de l'oestriol, du 16 épioestriol et la 2 méthoxyoestrone .

- Le placenta peut réaliser la conjugaison de ces composés La proportion des formes conjuguées est estimée à 30 à 40 % des

oestrogènes totaux (VARANGOT & Coll. 264) . DICZFALUSY (66).

TROEN obtient du sulfate d'oestriol à partir d'oestriol libre dans des placentas de 16 à 20 semaines .

Ces conjugués ne sont ni l'oestriol -3-sulfate, ni l'oestriol 16 ou 17 glycuronide qui sont les produits normaux, pour DICZFALUSY. Le métabolisme des oestrogènes pourrait donc emprunter des voies différentes dans le placenta et dans le foie.

b) La progestérone

CAGNAZZO & Coll. (31) ont extrait de placenta humain à terme du pregnandiol en quantité trop importante pour pouvoir être venue du sang.

La progestérone sécrétée par le placenta peut donc être métabolisée in situ .

c) Les corticoides

La prépondérance de la cortisone sur le cortisol dans les extraits placentaires est notée par tous les auteurs.

Comme dans le plasma on ne trouve pas de composé E, ce serait le placenta lui-même qui opérerait la réaction:

Cortisol $\Longleftrightarrow$ Cortisone

11 β ol désydrogénase

(VENNING & SYBULSKI 267, POLVANI & Coll. 223, OSINKI 214.)

Le placenta détruirait partiellement les stéroides pour PINCUS (221). LANMAN (159) y voit l'une des causes de l'hypersécrétion d' A.C.T.H. qui semble exister chez le foetus, par l'intermédiaire de la faible cortisolémie qui en résulte .

Cette destruction des stéroides en C 21 a été démontré in vitro chez le rat :

Si l'on met incuber des extraits de surrénales de rats, l'on obtient le composé B et de l'aldostérone. Si l'on ajoute au milieu de culture des extraits placentaires, la production de corticostérone diminue de 48 %, celle de l'aldostérone de 60% (VENNING & SYBULSKI 267).

Dans le placenta humain, les stéroides sont fortement fixés au tissu, et difficile à extraire.

Plusieurs auteurs trouvent la T H F et la T H E, produits de réduction de composés F et E (TROEN 255, VENNING 267). Ces derniers, après quelques heures d'incubation, notent une augmentation des taux de T H F , T H E et F, pendant que la quantité de composé E diminue .

Cependant, OSINKI (214) utilisant des placentas en perfusion, ne peut isoler de produits de réduction du cycle A, et POLVANI et Coll. (223) à partir de cortisone tritiée, ne peuvent obtenir de tétrahydrodérivés ni de

composé F marqué . Mais dans l'expérience précedente, le milieu de culture contenait de l'adrénostérone (11 céto Δ 4 androsténedione) tritié. Le métabolisme dans le placenta pourrait donc utiliser cette voie .

Le placenta peut réaliser la conjugaison des chromogènes PORTER & SILBER. TROEN (255) donne les valeurs suivantes :

	Libres	Conjugués
Extrait du placenta.....	0,37 Y/gr. de tissu	..... 0,59 Y/gr. tissu
Après perfusion	4,14	 4,79

Ces 'conjugués' pouvant être extraits après hydrolyse par la β glycuronidase, ce sont donc des glycuronides .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

STEROIDOGENESE FOETALE

LA PROGESTERONE

1°- Origine

Les surrénales foetales contiennent de la progestérone et la sécrètent elles-même; mais assez tardivement, semble-t-il, -FORBES (87) trouve 2 à 18 fois plus de substance progestative dans l'artère du cordon que dans la veine. Il faut cependant rappeler que le test de FORBES, test biologique, correspondrait non seulement à la progestérone mais également aux précurseurs du composé F et peut-être même à ceux de la déhydroépiandrostérone GARDNER (94).

- GARDNER (94) isole de la progestérone du tissu foetal pendant le second trimestre de la vie intra-utérine.

- ROSA par une étude histologique des récepteurs de foetus féminins prouve qu'ils subissent une influence lutéale à partir du 8ème mois, influence augmentant jusque à la naissance. L'absence de réaction dans un cas d'anencéphalie en prouve l'origine foetale et non maternelle (229). La diminution de l'aspect lutéal des cellules du foetus après la naissance correspond bien à l'involution des surrénales.

De plus, la progestérone traverse rapidement et facilement le placenta. Le sang du foetus doit donc contenir des composés progestatifs venus de la mère et du placenta.

2°- Métabolisme

On trouve de la progestérone dans le sang du cordon, comme dans le sang de la mère (alors qu'il n'y en a pas dans le sang des adultes normalement).

L'élimination est essentiellement le fait de la mère. Dans le liquide amniotique on trouve de faibles quantités de progestérone mais on ne trouve pas de prégnandiol : le métabolisme du foetus emprunte des voies différentes de celles de l'adulte.

3°- Rôle

a) Le rôle lutéal propre à la progestérone ne semble pas établi avant le 3ème trimestre, ou même le 8ème mois de la vie intra-utérine.

b) La progestérone est le précurseur de tous les autres stéroides, sauf de la déhydroépiandrostérone. C'est ce rôle dans la Stéroïdogénèse que nous allons étudier maintenant .

LA STEROIDEGENESE

Si l'on fait incuber des surrénales foetales, c'est presque toujours à partir de progestérone, marquée ou non, que plusieurs auteurs ont pu obtenir les différents stéroides des trois groupes. cf schéma.

On voit que l'on retrouve tous les composés secrétés par la cortico surrénale adulte, sauf la déshydroépiandrostérone dont l'absence est assez logique, et sauf l'aldostérone, dont la présence dans les surrénales foetales n'est pas absolument prouvée .

Mais plisieurs points particuliers à la stéroïdogénèse foetale sont à considérer:

- Il faut remarquer que la progestérone est ajoutée au milieu de culture: ce type d'expérience veut seulement dire que les cortico-surrénales foetales sont capables de synthétiser les stéroides à partir de progestérone, dans certaines conditions ; celà ne signifie pas que les cortico-surrénales foetales sécrètent réellement ces composés in vivo. In vivo également le foetus dispose de grandes quantités de progestérone exogène venue de placenta. Mais il n'est pas sûr qu'il puisse l'utiliser. Les cortico-surrénales adultes ne peuvent utiliser le cholestérol sanguin pour la stéréoidogénèse, mais uniquement le cholestérol secrété in situ.

- Les expériences utilisant des précurseurs plus lointains que la progestérone, tel l'acétate, permettent d'obtenir: (voir schéma)

- Les extraits de surrénales, sans addition d'aucun composé, confirment la réalité de la stéroïdogénèse.

. GARDNER, dès 1950, isole le composé F des cortico-surrénales foetales (94) .

. BLOCH (19) extrait la Δ 4 androstenedione des cortico-surrénales d'un foetus de trois mois ; alors que chez un autre foetus du même âge il ne trouve pas de 17 céto-stéroides.

Auteur	Substrat ajouté	Fraction de surrénale utilisée	âge des foetus	composés obtenus
LANMAN & Coll. (163)	progestérone 4-C-14	zône foetale		stéroide en C 21 05 C 21 0 4 C 21 0 3
LANMAN & SILVERMAN (162)	progestérone	totale	N-nés à terme et prématurés	hydrocortisone corticostérone composé S ?
SOLOMON & Coll. (245)	progestérone	zône foetale		Δ 4 androstenedione 17 OH progestérone
LANMAN (159)	progestérone 4 C 14	zône foetale		16 OH progestérone D.O.C
LIEBERMANN & Coll. (166)	progestérone 4 C 14	zône foetale	10 à 22 semaines	17 OH progestérone 16 OH progestérone Δ4 androsténedione
		zône adulte contaminée de zône foetale	10 à 22 semaines	17 OH Progestérone 16 OH progestérone Δ4 androsténedione composé S
HILLMAN & Coll. (114)	progestérone 4 C 14	zône adulte	22 à 36 semaines	hydrocortisone cortico-stérone traces de D.O.C. de composé S . et de 17 OH progestérone pas de 17 C-S .
		zône foetale	22-36 semaines	hydrocortisone corticostérone traces de D.O.C. de composé S et de 17 OH progestérone pas de 17 C-S
VILLEE (271)	progestérone 4 C 14	totale		corticostérone hydrocortisone D.O.C. composé A ? pas d'aldostérone

Auteurs	Substrat ajouté	Fraction de surrénale utilisée	âge des foetus	composés obtenus
DAVIS & PLOTZ (58)	acétate 1 C 14			Cholestérol
DAVIS & Coll. (59)		totale	5 mois	cholestérol
BLOCH & BENIRSHKE (20)	acétate 1 C 14	totale	12-22 semaines	Cholestérol Δ 5 prégnénolone déhydroépiandrostérone Δ 4 androstènedione 11 β OH Δ4 androstènedione cortisol
	"	zône foetale	12 à 22 semaines	cholestérol Δ 5 prégnénolone déhydroépiandrostérone hydrocortisone Δ 4 androstènedione 11 β OH Δ4androstènedione
	"	zône foetale	15-17 semaines	cholestérol déhydroépiandrostérone hydrocortisone Δ 4 androstènedione
VILLEE (271)	Cholestérol			rien

. Le même auteur en 1955, identifie à partir des cortico-surrénales de foetus près du terme et de nouveau -nés (21) la Δ 4 androsténedione, la déshydroépiandrostérone et la 11 bétahydroxy Δ 4 androstenedione,

. BLOCH et Coll. en 1956 (22) trouvent un composé à action Na R.F. : Na Rétention Facteur (facteur qui provoque la rétention du Sodium) de même Rf que l'aldostérone, dans les cortico-surrénales de foetus humain .

. On a rapporté qu'on peut extraire des surrénales de foetus de 9 à 21 semaines de faibles quantités d'un minéralo-corticoide qui semble être l'aldostérone. (SCHWARTZ - TIENE et SERENI 239) .

. HILLMAN (114) obtient de faibles quantités de composé F à partir de cortico-surrénales de foetus de 22 à 36 semaines sans ajouter de précurseur .

- Tous ces faits, joints aux aspects histologiques de tissu actif, fournissent la preuve que la cortico-surrénale foetale est bien un organe métaboliquement actif, capable de sécréter, et ceci dès un stade précoce (9 à 10 semaines) .

- Il faut pourtant reconnaitre qu'in vitro, sans ajouter de précurseur, les résultats sont souvent négatifs.

- BLOCH et BENIRSHKE(20) expérimentent sur les surrénales de quatre foetus de 8 à 12 semaines : même après stimulation à l'A.C.T.H., ils n'obtiennent pas de sécrétion. Chez un foetus de 19 semaines, dans les mêmes conditions, ils n'obtiennent que de faibles quantités de déshydroépiandrostérone et de compose F .

- LANMAN & SILVERMAN (162) utilisant des coupes entières de cortico-surrénales de prématurés n'obtiennent que des traces de composés ZIMMERMANN + et de formaldéhydogenes .

- HILLMAN & Coll. (114) n'obtiennent que des traces de stéroides avec les deux zônes surrénales des foetus de 22 à 36 semaines. Ils expliquent ainsi ces carences :

- soit par le temps d'incubation trop court

- soit par l'épuisement des glandes pendant le stade qui a précédé la mort de ces foetus ou de ces enfants .

En ce qui concerne la progestérone, il est logique de penser qu'elle est sécrétée dès le début de l'activité des cortico-surrénales

(vers 9 ou 10 semaines) mais uniquement pour les besoins de la stéroïdogénèse. Puis, pour une raison quelconque à partir du 6ème ou 8ème mois, cette sécrétion augmente brusquement, provoquant le passage de l'hormone dans le sang, ce qui lui permet d'exercer son action propre .

On remarque aussi que la stéroïdogénèse, pour établie qu'elle soit, présente un certain nombre de particularités, qu'on retrouvera à propos du métabolisme de chaque groupe de stéroïdes .

LES 17 CETO-STEROIDES

1° ORIGINE

Les 17 Céto-Stéroides trouvés chez l'enfant ne semblent pas provenir de la mère. En effet :

- Les taux maternels sanguins et urinaires sont inférieurs à la normale .

- Les taux de l'enfant sont supérieurs à ceux de la mère

- Il y a des différences qualitatives : MIGEON (190) et GARDNER (93) montrent que la déshydroépiandrostérone est plus concentrée chez l'enfant que chez la mère, alors que les taux d'androstérone sont sensiblement les mêmes, d'où un rapport déshydroépiandrostérone/ androstérone différent.

- Enfin SALHANICK (231), par injection de 4 C-14 17 céto-stéroides, prouve que le placenta est imperméable dans le sens mère-enfant.

L'origine est donc soit placentaire, soit foetale.

Les auguments en faveur de l'origine placentaire sont les suivants :

- Les taux de 17 céto-stéroides dans le sang diminuent rapidemtnt après la naissance .

- Le taux sanguin de l'enfant est supérieur à celui de la mère

- Un anencéphale à cortico-surrénales atrophiées avait à la naissance un taux normal de 17 céto-stéroides (DI GEORGE & Coll. (71) .

Mais beaucoup d'arguments contre l'hypothèse du placenta source des 17 céto-stéroides :

-

- Le placenta peut concentrer et non sécréter.

- Les deux anencéphales de NICHOLS (208) avaient des taux de 17 céto-stéroides nul pour l'un, très faible pour l'autre.

- Les prématurés gardent des 17 céto-stéroides élevés au moins un mois après leur naissance . (GARDNER 94) .

- Les seuls composés en C 19 que l'on extrait du placenta sont l'androstérone (11 céto- Δ 4 androstérone) métaboliste du composé E (POLVANI & Coll. 2230 et la 16 α OH testostérone, précurseur de l'oestriol (VENNING & SYBULSKI 267) .

La sécrétion par l'enfant est donc beaucoup plus probable: le fait que les nouveau-nés filles en aient autant que les garçons élimine une sécrétion testiculaire MIGEON & Coll. (195-197) .

En faveur de la sécrétion par la cortico-surrénale, on peut rappeler, outre les arguments négatifs qui précèdent :

- qu'on peut extraire des 17 céto-stéroides de surrénales foetales

- que les synthèses in vitro sont possibles:

LANMAN & Coll. (163) notent que 5% de progestérone ajoutée au milieu de culture donne de la Δ 4 androstenedione

SOLOMON (245) obtient lui aussi de la Δ 4 androstene-dione dans la proportion de 4,3 % de la progestérone ajoutée.

Il semble que l'on puisse localiser plus précisément cette sécrétion dans la zône foetale de la cortico-surrénale:

-in vitro, on obtient les 17 céto-stéroides principalement avec des extraits de zône foetale

- Les taux élevés à la naissance diminuent pendant l'involution de la zône foetale.

- La zône foetale présente des signes histologiques d'activité .

Un autre point est la précocité de l'apparition de cette sécrétion: vers 10 semaines; et son ralentissement à partir de 5 mois. HILLMAN et ses collaborateurs (114) ne trouvent plus de 17 céto-stéroides dans les cortico-surrénales au delà de 22 semaines. Ceci correspond bien au retour à l'aspect histologique de repos qu'observe MAC INTOSH (183) dans les cortico-surrénales de l'enfant de plus de 6 mois.

2°- METABOLISME

Les taux de 17 céto-stéroides dans le sang du cordon sont au moins aussi élevés que dans le sang des adultes: MIGEON (190) (197) trouve des taux d'androstérone identique chez le nouveau-né et chez l'adulte, il en est de même pour la déshydroépiandrostérone (22 à 69 Y pour 100 cc, le taux normal étant 42 Y par CC à 14 Y près) .

GARDNER (94) trouve environ 100 Y de 17 céto-stéroides pour 100 cc de plasma chez des enfants à terme, ce qui est supérieur aux taux normaux (environ 60 Y) et jusqu'à 500 Y par 100 cc chez des prématurés .

Les taux urinaires reflètent les taux plasmatiques Ils sont très élevés le premier jour de la vie : environ I mg par 24 heures pour READ & Coll (225), LELONG & Coll. (164); KLEIN (143), jusqu'à 2,5 mg par 24 heures pour ZEIZEL & Coll. (282) .

Ces taux sanguins et urinaires cont censés refleter les taux des dernières semaines de la grossesse. Mais on ne sait rien du métabolisme à des stades plus précoces:

Cependant les prématurés élimineraient des taux de 17 céto-stéroides encore plus grands que les enfants à terme : ULTROM (261) GARDNER (34) mais ceci n'est pas admis par tous les auteurs .

On ne trouve pas de 17 céto-stéroides dans le liquide amniotique : MIGEON (190-197). Les composés doivent donc être éliminés par la mère, bien que le placenta semble imperméable aux 17 céto-stéroides dans l'autre sens.

Le catabolisme doit être différent de celui de l'adulte: les taux à la naissance sont encore au moins aussi élevés que ceux de l'adulte. Tous les auteurs considèrent que la sécrétion a déjà diminué au moment de la naissance. Les taux seraient donc encore supérieurs plus précocement. Or l'élimination urinaire de 17 céto-stéroides est diminuée chez la mère. JAILLER (124) ne trouve aucun 17 céto-stéroide dans les urines d'une addisonienne enceinte. On peut donc se demander quelle voie catabolique utilise le foetus .

En ce qui concerne la nature des 17 céto-stéroides trouvés chez le foetus on retrouve, comme chez l'adulte, la déshydroépiandrostérine, la Δ 4 androsténandione, la 11 β hydroxyΔ4 androsténedione .

- La D.H.E.A. prédomine selon les travaux de ULSTROM (261) EAGLE (81) MIGEON (190) et plus recemment BLOCH & BERNIRSCKE (20) qui trouvent in vitro 5 fois plus de D.H.E.A. que de Δ 4 androsténedione. Elle est elle même éliminée en quantité proportionnellement plus grande chez le nouveau-né prématuré qu'à terme (ULSTROM : 25 à 38 % de D.H.E.A. chez le prématuré contre 9 à 23 % à terme) .

Cependant BIERICH (14) trouve dans les urines la Δ 4 androsténedione en quantité encore supérieure à la D.H.E.A., et in vitro, LANMAN (163) et SOLOMON (245) trouvent respectivement 5% et 4,3 % de la progestérone ou 17 OH progestérone transformée en Δ 4 androsténedione.

Il est difficile en fait de dire lequel prédomine d'autant plus que ces composés migrent ensemble , dans la plupart des systèmes chromatographiques. Il peut y avoir des diffénreces selon les êges. La 3 β ol déshydrogénase ne semble pas exister avant le 5 ème mois de la vie intra-utérine. LANMAN et SILVERMAN (162) ne peuvent in vitro, faire transformer de la D.H.E.A. en composés Δ 4 céto 3 à partir de cortico-surrénales foetales .

VILLEE & Coll. (183 a) ne peuvent obtenir de progestérone à partir de Δ 5 prégnenolone avec des extraits de surrénales foetales. Avec des surrénales de nouveau-né, la transformation ne se fait encore que faiblement .

-La 11 hydroxy androsténedione ne provient sans doute, comme chez l'adulte, soit du métabolisme du composé F dans le foie, soit de la Δ 4 androsténandione elle-même . Son taux est plus élevé à terme que chez les prématurés . (ULSTROM 261) .

- Il existe enfin des stéroides en C 19 qui semblent particuliers au foetus : c'est le cas de androsténediol isolé par HIRSCH & Coll. (116) .

BIERICH en 1959 (15) trouve un 17 céto-stéroide inconnu dans les urines du nouveau-né, qui disparait rapidement. Mais la proportion de ce 17 céto-stéroide par rapport aux 17 céto-stéroides totaux est maintenu par les oestrogènes .

3° ROLES

- Une action androgène a été suggérée depuis longtemps, d'une part par la ressemblance de la zône foetale avec les cortico-surrénales d'hyperplasie surrénale, et avec la zône X de la souris,

d'autre par les taux élevés de 17 céto-stéroides semblables à ceux que l'on observe à la puberté .

GARDNER note aussi le rôle des cortico-surrénales d' hyperplasie congénitale sur le développement du tractus génital .

Cependant PERRY (217) utilisant un test biologique ne trouve aucune activité androgène dans les urines du nouveau-né .

LANMAN, (153) GARDNER, (94) LELONG & Coll (164) SCHWARTZ-TIENE & SERENI (239) au vu des résultats contra dictoires des quelques recherches et expériences concluent que cette activité n'est pas prouvée, et que si elle existe, elle est certainemenr faible .

- Chez l'adolescent l'augmentation des 17 céto-stéroides coïncide avec une période de croissance rapide. Par analogie on a proposé une action des 17 céto-stéroides dans l'anabolisme des protéines et sur la croissance du foetus qui en possède des taux élevés .

GARDNER (94) fait observer que la mère à beaucoup de 17 OH CS catabolisant les protéines et l'enfant beaucoup de 17 CS anabolisant en principe, bien que ce ne soit pas prouvé dans le cas du foetus .

3°- LES CORTICOIDES

1) ORIGINE

Trois sources sont possibles : la cortico-surrénale foetale; le placenta, les cortico-surrénales de la mère .

a) Sécrétion foetale

Dès 1950, GARDNER isole le composé F dans les cortico-surrénales foetales (94)

Les extractions , les synthèses in vitro, ont prouvé la possibilité pour les corti-co-surrénales foetales de synthétiser les glucocorticoides. Ces produits de sécrétion semblent tardifs à apparaître : vers le 4ème ou 5 ème mois de la vie intra-utérine (239) au moment où la sécrétion des 17 céto-stéroides parait diminuer . En effet si la cortico-surrénale foetale peut synthétiser le noyau, hydroxyler en 3, 11, 21; 17, remplacer le C 21 par C 17, la 3β déshydrogénase n'apparait que tardivement (vers 5 mois), et en quantité limitée. (LANMAN (162), VILLEE (271) BLOCH et BENIRSCHKE (20) HILMAN (114) . Le rapport C 19/B + F qui vaut 100 à 10 semaines n'est plus que de 7 à 20 semaines .

Cette sécrétion tardive à apparaître augmente lentement mais régulièrement , semble-t-il . La concentration en composé F par gramme de tissu surrénal augmente pendant toute la vie intra-utérine (239) bien que pour VILLEE& Coll. (272) elle n'ait pas varié dans l'assez large espace de temps étudié .

Cette sécrétion semble le propre du tissu adulte.

- LANMAN & SILVERMAN 1957 montrent in-vitro que la zone foetale ne possède pas l'enzyme transformant le groupement Δ 5 OH 3 en Δ 4 céto 3 (162)

- DEANE en 1957, observe un parallelisme entre le développement de la zone adulte du rat nouveau-né et l'activité de ses surrénales dans la génèse des corticoides . (60)

- Les anencéphales sans zône foetale ont des taux de gluco-corticoides tout à fait normaux (NICHOLS & Coll. (208) MAC INTOSH 183) .

- Cependant, in-vitro, la zone foetale a pu former le composé F et surtout le composé B (BLOCH & BENIRSCHIKE 20 a). HILLMAN & Coll. (114) donnent ces valeurs :

Après 3 heures d'incvbation :

	Zone adulte	Zone foetale
Composé F	0 à 12 Y/g de tissu	0 à 1 Y/g
Composé B	0 à 7 Y/g - -	0 à 7 Y/g

Cette sécrétion de glucocorticoides par la zone foetale peut même augmenter sous A.C.T.H.

Cependant, elle est toujours inférieure à celle de la zone adulte, et ne semble pas établie avant 22 semaines (début du 6ème mois). BLOCH & BENIRSCHKE utilisaient des surrénales de nouveau - nés. LIEBERMAN (166) ne peut obtenir cette sécrétion avec des extraits de glandes de moins de 22 semaines .

b) Le placenta n'é semble pas être une source de corticoides. Il semble seulement les concentrer comme nous l'avons vu précédemment .

c) Les 17 OH CS de la mère

La sécrétion foetale est faible in-vitro, tout tend à montrer que le foetus reçoit les 17 - OH - CS de sa mère

- Les taux de corticoides diminuent rapidement après la naissance.

- L'élimination urinaire est faible chez le nouveau-né, cependant que la demi vie normale du composé F indique une vitesse de dégradation normale . (CRANNY & Coll 51) .

- Le rapport entre les taux sanguins de la mère et de l'enfant reste compris entre 5/1 et 2/1 . Ce fait a été vérifié pour les formes libres , les formes conjuguées, le composé F seul. Ceci au cours d'accouchements normaux, de césarienne et après injection d'A.C.T.H. ou de composé F, à terme ou à mi-grossesse (MIGEON & Coll. 196-200) .

- Les résultats des injections de composé F marqué, à la mère prouve encore l'origine maternelle des corticoides trouvés chez l'enfant. (MIGEON & Coll. 195) .

- Enfin les enfants porteurs d'hyperplasie surrénale congénitale naissent sains, et ne développent les crises d'insuffisance cortico-surrénales qu'après quelques jours .

POUR NICHOLS & Coll. (208) la corti-co-surrénale foetale donnerait un faible taux de base, la majeure partie venant de la mère .

Pour SCHWARTZ -TIENE & SERENI (239), l'enfant ne sécrète que dans certaines conditions, en cas de stress. Ils s'appuient sur les expériences de KAWAHARA qui trouve plus de corticoides dans l'artère ombilicale que dans les veines après accouchement distrophique .

LANMAN (159) trouve également des taux plus élevés dans l'artère que dans la veine chez un enfant né par césarienne.

Cependant ULSTROM & Coll. (257) chez deux anencéphales trouvent plus de radioactivité dans la veine que dans l'artère après injection de composé F à la mère .

2) METABOLISME

a) Les taux sanguins peuvent être élevés, bien que la sécrétion foetale soit faible puiqu'une grande partie des corticoides provient de la mère. Pendant la grossesse la corticoidémie est très élevée.

Au moment de l'accouchement, les taux de l'enfant étant de I/2 à 1/5 de ceux de la mère, ils se trouvent encore égaux ou même supérieurs à ceux des adultes normaux .

Cependant l'acoouchement constitue un stress auquel l'enfant semble capable de répondre par une augmentation de sa sécrétion. La césarienne provoque un stress moins important puisque les taux sanguins des enfants sont beaucoup plus faibles . MIGEON (200) dans une série de 24 enfants nés de césarienne, trouve tous les taux inférieurs à 10 Y par 100 cc dans le sang du cordon. Ces taux sont probablement plus proches de ceux du foetus au 9ème mois de gestation.

Pour LANMAN (159) les taux sanguins seraient plus faibles in-utéro qu'au moment de la naissance puisque l'administration d'A.C.T.H. ou de composé E peut arrêter la croissance des prématurés .

GARDNER (94) estime aussi que les taux sanguins in-utéro sont faibles ou à limite inférieure des taux normaux. Il se base sur les valeurs données par GEMZELL qui constate que les taux sanguins de la mère sont multipliés par 4 pendant le troisième trimestre et par 7 au moment de l'accouchement, et sur le fait que les enfants n'ont que de la moitié au cinquième des taux maternels . (96)

Pour MIGEON (196) les taux de la mère ne sont que doublés en fin de grossesse, ce qui concorde avec les observations de divers auteurs. Ceci donnerait au foetus des taux nettement inférieurs à ceux de l'adulte .

Ces valeurs concernant les derniers jours de la grossesse, on a très peu de renseignements sur les stades précédents .

MIGEON & Coll. (194) injectant du 4 C 14 cortisol à des femmes peu avant des avortements légaux, trouvent des 17 hydroxy corticostéroides dans le sang du foetus. Le rapport est déjà de l'ordre de I/3 entre les taux de la mère et ceux du foetus .

On a attribué la faible corticoidémie de l'enfant à la "barrière placentaire" , ou aux petites quantités de tananscortine du sang du foetus, ce qui ne lui permettrait de fixer que de faibles quantités de composé F . On trouve en effet peu de transcortine dans le sang du cordon. (SANDBERG & SLAWNWHITE (235).

b) En ce qui concerne la nature des stéroides circulant dans le sang du foetus :

- tous les auteurs ont pu isoler le composé F qui est le principal 17 hydroxy cortico-stéroide du sang de l'adulte .

- le composé B est retrouvé inconstamment. Chez l'adulte le rapport composé B / composé F oscille entre I/4 et I/10 : c'est à dire que le composé F domine nettement .

KLEIN, en 1954 (149) n'isole pas de composé B mais deux composés de Rf différent de celui de B .

MIGEON & coll. (190) n'identifient pas de composé B dans le sang du cordon, GARDNER n'en trouve ni dans le sang du cordon, ni dans le sang de la mère (93) .

ULSTROM & Coll. (257) trouvent du composé B, mais en quantité nettement inférieure à celle du composé F. KLEIN (149) arrive au même résultat .

LANMAN (159) obtient trois fois plus de composé F que de composé B dans le sang du cordon. (dans l'artère : 10, 2 Y de F pour 2,7 de Y de B et dans le veine : 6 ,8 Y de F pour moins de O,2 Y de B)

Par contre pour EAGLE (81-82) et KELLY (138) le composé B serait en proportion nettement plus importante que chez l'adulte.

- Il ne semble pas exister in vivo de composé S (LANMAN 159) bien que les cortico-surrénales puissent synthétiser in vitro (HILMAN & CoLL; (114) BLOCH (20) .

- ULSTROM & Coll. (257) trouvent dans le sang du cordon du composé F mais en proportion inférieure à celui de la mère, du composé E , un composé plus polaire que le cortisol et un à deux composés moins polaires que E, composés non encore identifiés absolument .

c) LE METABOLISME PROPREMENT DIT

On ne connait que peu de choses sur le métabolisme des 17 hydroxy cortico-stéroides in-utéro :

- Les expériences in vitro semblent prouver une hydroxylation normale en 11 , 21 , 17, mais une activité faible de la 3 β ol déshydrogénase .

On a vu aussi que le foetus semble posséder dans le sang les composés E , B qu'on ne trouve qu'en traces chez les adultes, de même que des composés plus polaires, qui disparaissent après la naissance. Déjà là, apparaissent des différences avec le métabolisme de l'adulte.

- Le foetus est-il capable de dégrader les corticoides?

Lorque on injecte du composé F marqué aux mères on retrouve la radioactivité dans le sang de l'enfant rapidement (dès 17 minutes) . Cependant après 24 heures, cette radioactivité a disparu du sang foetal (MIGEON & Coll. 194-195-196) , ceci avant terme, comme entre 4 et 6 mois. Dans le sang de l'enfant, on retrouve des formes libres et des formes conjuguées marquées. Mais ceci ne peut décider si le foie de l'enfant conjugue lui-même les stéroides ou bien s'il s'agit de passage transplacentaire des conjugués formés par la mère :

- le fait que les conjugués foetaux et maternels présentent un rapport analogue à celui observé pour les formes libres (MIGEON & Coll 194-195).

- le fait que la conjugaison se révèle déficiente longtemps après la naissance (DUTTON 179 observe in vitro une carence en glyco-transferase et en U D. phospho gluco-déshydrogénase avec des tranches de foie de foetus humain de 3 à 4 mois) , sont en faveur de la deuxième hypothèse. La conjugaison par le foetus est certainement très faible. Le foetus ne métabolise pas lui-même les corticoides, au moins comme le fait l'adulte, mais peut-être différemment . Il pourrait utiliser la 6 β hydroxylation : le composé 6 β OH hydrocortisone, libre, est retrouvé dans les urines du nouveau-né (COLLE & ULSTROM 260) . Par contre on trouve très peu de Tetra hydro hydrocortisone et de Tatra hydro cortisone, produits de réduction du composé F, dans les urines du nouveau-né.

Si le foetus ne métabolise pas comme l'adulte, au moins peut-il "disposer" des corticoides présents dans le sang. C'est la conclusion de MIGEON.

d) L'élimination des corticoides .

Quelque soit leur forme, deux voies seulement sont possibles pour l'élimination des 17 hydro-cortico-stéroides xy :

- Le rein foetal avec passage dans le liquide amniotique .

- Le retour dans la circulation maternelle à travers le placenta et élimination par la mère elle-même.

1) La sécrétion renale in utéro n'est pas prouvée (COQUOIN-CARNOT 48)

Rappelons qu'on trouve très peu de corticoides dans le liquide amniotique à terme, et pas du tout à mi-grossesse.

MIGEON 1961 (194) après injection de composé F marqué à la mère ne trouve, et seulement dans un cas sur trois, qu'une très faible radioactivité dans les urines de foetus de 18 à 23 semaines.

2) L'élimination est donc essentiellement le fait de la mère, après, semble-t-il, une destruction partielle dans le placenta, destruction assez importante pour expliquer en partie les faibles taux sanguins du foetus en 17 hydroxy-cortico-stéroides . LAMNAN (159). Le métabolisme, portant sur de faibles auantités n'augmente pas les taux urinaires de la mère . Cependant, on trouve chez elle la 6 β hydroxy-hydrocortisone libre comme chez le nouveau-né.

3°- ROLES

Des travaux uniquement expérimentaux ont étudiés le rôle des corticoides sur le développement de certains enzymes.

- Le composé F stimule l'activité de la tyrosine-transaminase chez le rat nouveau-né (LIN 167, et KRETCHNER 151).

- L'A.C.T.H. augmente la conjugaison de la bilirubine à l'acide glycuronique, mais les extraits corticaux, les composés B ou F n'ont pas ce pouvoir .

- Les travaux de JOST (132) ont montré que les surrénales étaient indispensables à l'accumulation normale du glycogène dans le foie des foetus de rat et de lapin.

Chez le rat, le stokage commence au 18ème jour de vie intra-utérine. La décapitation du foetus ralentit mais ne supprime pas totalement le stokage. Si la mère est surrénalectomisée, le dépôt ne se produit plus. La surrénalectomie du foetus rat aboutit au même résultat. L'injection de cortisone à la mère ou au foetus ramène le glycogène hépatique à un taux normal. C'est donc bien le cortex surrénal lui-même qui contrôle ce dépôt. L'hypophyse n'apparait pas indispensable.

Chez le lapin, le stokage du glycogène commence au 25 ème jour, de vie foetale. Si les foetus sont décapités avant le 25ème jour, ce dépot n'a pas lieu. Si les foetus sont décapités le 26 ème jour, le taux acquis n'augmehte plus . L'A.C.T.H. donné aux foetus décapités permet un dépot normal de glycogène. Par contre, à la différence du cas des rats, les extraits surrénaux ou le cortisone sont inactifs si

le foetus est décapité. Ceci explique sans doute pourquoi les glucorticoides venus de la mère ne peuvent agir sur le foie des foetus décapités. Chez le lapin, la tête, (c'est à dire l'hypophyse selon toutes les apparences) est nécessaire. Elle n'agit pas uniquement par l'intermédiaire des hormones cortico-surrénales .

La substance d'origine hypophysaire indispensable chez le lapin serait donc sécrétée aussi par le placenta dans l'espèce rat, selon JOST, et , de fait, les extraits placentaires de rat peuvent restaurer un stock normal de glycogène alors que les extraits de placenta de lapin n'ont pas ce pouvoir. La substance en cause semble être l'hormone de croissance (G H) .
Ainsi; JOST a prouvé que ce sont les hormones surrénales qui induisent le dépot de glycogène dans le foie des foetus, mais seulement si celui-ci a été soumis à l'influence sensibilisatrice d'une hormone métabolique pituitaire qui est aussi sécrétée par le placenta de rat. Le rôle des glucocorticoides pourrait s'exercer par l'intermédiaire de la néoglycogénèse aux dépends des acides aminés .

Comme dans le cas de l'influence trophique de L'A .C .T .H. sur le développement du cortex surrénal, les travaux de JOST font ressortir en plus de la notion de stade d'action : le dépot de glycogène se fait à une période très précise de la vie foetale. On ne peut encore préciser toutefois si cetté période est déterminée par une sensibilité spéciale de "l'organe cible" aux influences hormonales, ou si la sécrétion endocrinienne apparait ou se modifie à ce moment .

Pour l'école Italienne, ces travaux sur le rôle des hormones in utéro seraient intéressants non seulement au point de vue biologique, mais aussi en pratique, pour pouvoir pallier aux déficiences des prématurés . (ictère...)

LES MINARALO - CORTICOIDES

In vivo on extrait des cortico-surrénales foetales un composé à action S.R.F. (BLOCH 22) qui diminue le sodium urinaire des animaux d'expérience; in vitro on a pu obtenir de la DOC et peut-être de l'aldostérone ainsi que le composé S à action minéraloide faible.

Malgré ces constatations la sécrétion semble pauvre ou nulle chez le foetus.

- l'aldostéronurie des nouveaux-nés à terme comme des prématurés est très faible (MULLER & GAUTHIER (205) trouvent que 0,3 à 2,3 Y en 48 heures alors que l'adulte élimine jusqu'à 10 Y par 24 heures)

- LANMAN 1961 (159) présente les arguments suivants :

. le placenta est baigné par le sang de la mère de composition constante.

. les enfants dont l'hyperplasie surrénale s'accompagne de perte de sel naissent normaux, bien hydratés, et leur ionogramme est normal à la naissance.

. la surrénalectomie expérimentale desfoetus n'empêche pas leur survie et leur croissance in utéro .

. l'aldostéronurie des addisson iennes n'augmente pas pendant leur grossesse.

. La zone adulte de la cortico-surrénale, qui possède la structure de la zone glomérulée , a un aspect histologique d'inactivité fonctionnelle.

. le S.R.F. trouvé par BLOCH diminuait parallèlement l'eau et le sodium urinaire, donc ne modifiait pas la concentration urinaire en sodium.

Le foetus ne secreterait donc pas de minéraloides, et la régulation du métabolisme hydrominéral serait assurée par la mère.

2) In vitro , avec des extraits des deux zônes de CS très jeunes (10 à 22 semaines), différents auteurs ont pu obtenir la I6 OH progestérone , découverte par LANMAN, ou ses métabolites (LIEBERMANN & Coll. (166) VILLEE & Coll. (183 a) LANMAN (159) . Ceci est intéressant pour deux raisons surtout :

- c'est la démonstration que la cortico-surrénale humaine peut réaliser l'hydroxylation en 16, dans certains cas .

- Ce composé serait en rapport avec la natrurie du nouveau-né et le S.E.F. que l'on ne trouve que chez le nouveau né dans les conditions normales, et peutêtre chez la femme enceinte. Ce composé sera revenu à propos des nouveau-nés .

LES OESTROGENES

1°- ORIGINE des oestrogènes trouvés chez le foetus .

Pour DICZFALUSY 1956 (65) la cortico-surrénale du foetus au cours du 2ème trimestre de vie intra-utérine ne sécreterait pas d'oestrogènes

il n'y a pas plus d'oestrogènes dans la surrénale que dans les tissus voisins, et moins que dans le foie.
De plus, il est principalement sous forme d'oestriol conjugué alors qu'on trouve l'oestriol sous forme libre dans les tissus sécréteurs.

Par contre la sécrétion foetale semble établie en fin de grossesse: on trouve dans la cortico-surrénale de foetus mort-nés 1,5 à 2 fois plus d'oestrogènes que dans le placenta, et 4 fois plus que dans le foie. Les urines du nouveau né contiennent des substances oestrogéniques pendant les 3 à 4 premiers jours, en quantité relativement importante et leur concentration est supérieure à celle des urines de la mère . LELONG & Coll. (164) .

Le placenta est aussi une source importante d'oestrogènes . Il semble de plus perméable aux trois principaux composés : oestrone, oestradiol, oestriol.

2°- METABOLISME

Dans le sang du foetus, on ne trouve que des traces d'oestrone et d'oestradiol, mais des quantités mesurables d'oestriol, dont environ 5 % est conjugué. Ceci pendant les 2ème et 3ème trimestre de la gestation . Dans le foie foetal, l'oestrone et l'oestradiol sont plus concentrés que dans le sang et seulement de l'oestriol est sous forme libre : le foie semble donc capable de réaliser la conjugaison de l'oestriol. On ne trouve que des traces d'oestrone et d'oestradiol dans le liquide amniotique, dans les urines du nouveau-né et dans le méconium. On n'en trouve pas non plus dans les différents organes du foetus. Le foetus doit donc éliminer ces composés dégradés en composés inconnus . Il y aurait donc un métabolisme spécial au foetus, encore inconnu . Les urines de la mère sont riches en Oestrone et Oestradiol (DICZFALUSY 69) .

CONCLUSIONS

Plusieurs point sont tout a fait particuliers au métabolisme foetal des stéroides .

1°- La zône foetale, active histologiquement, sécreterait en abondance du cholestérol et des 17 céto-stéroides .

- La zône adulte ne formerait que de faibles quantités de composés en C 21 .

Spécialisation qui ne semble pas si nette en réalité. In vitro les deux zônes de cortico-surrénales prélevées chez les foetus de plus de 22 semaines, donnent les mêmes stéroïdes en C 21 et répondent de façon identique à l'A.C.T.H. (HILLMAN & Coll. 114). La zône foetale semble commencer par sécreter des 17 céto-stéroïdes puis les deux groupes de stéroïdes .

2°- La singulière chronologie de l'apparition des différents groupes de stéroïdes .

- Le cholestérol semble sécreté précocement et pendant toute la vie intra-utérine .

- Les 17 céto-stéroïdes apparaissent vers la 10 ème semaine et leur sécretion irait s'affaiblissant pendant toute la vie intra-utérine.

- Les composés en C 21 apparaissent vers 5 mois,

- Les oestrogènes, au début du 3ème trimestre et la progestérone vers le 8ème mois.

- Les minéralo corticoïdes, eux, ne seraient pas sécrétés avant la naissance .

3°- La très spéciale 16 Oxy-progesterone, qui pourrait être intermédiaire dans la synthèse du S.E.F.

4°- En fait on ne connait pas très bien le métabolisme des stéroïdes in utéro .

La synthèse semble quelque peu différente de celle des adultes : l'insuffisance de la 3 β ol déshydrogénase indispensable à la synthèse des gluco-corticoïdes est prouvée . On ne s'explique pas la déviation apparente du métabolisme vers les 17 céto-stéroïdes in vivo alors qu'in vitro on peut pratiquement obtenir tous les composés normaux .

Quand au catabolisme, il reste encore plus mystérieux : personne n'a encore expliqué la disparition des 17 céto-stéroïdes, oestrogènes et progesterone (sauf en emettant un doute sur la réalité de la sécrétion dans le cas des 17 céto-stéroïdes) .

5°- Les facteurs de cette sécrétion

Comme on l'a déjà vu à propos de la trophicité, l'A.C.T.H. apparait vers 4 mois. Chez les foetus plus jeunes ce serait la Gonadotrophine chorionique qui serait responsable du développement de la cortico-surrénale .

A - Expérimentalement

L'A.C.T.H. provoque une accumulation de vitamine C dans les cortico-surrénales foetales . Un excès d'A.C.T.H provoque une dépletion cellulaire en vitamine C, comme chez l'adulte. Ceci a été vérifié chez le rat et le poulet . L'hypophysectomie inhibe l'accumulation de vitamine C qui a lieu normalement à partir du I8 ème jour de gestation chez le rat (JOST & Coll. 80) . COHEN (40-41). L'hypophysectomie fait aussi diminuer la quantité de lipides intra-cellulaires chez le foetus de souris JOST (80) .

Pour JOST, le mécanisme feed-back est établi bien avant la naissance, et facile à démontrer dans diverses espèces (rat, souris, poulet ...)

B - In vitro à partir de cortico-surrénales humaines on a également prouvé l'action de l'A.C.T.H. sur les sécrétions de la cortico-surrénale foetale :

Pour HILLMAN (114) l'A.C.T.H. agit sur les deux zônes : A partir des surrénales de 4 foetus, dont un à terme, la quantité de composé F sécrété est doublée par l'A.C.T.H., et triplée dans le cas d'un foetus de 22 semaines . Ceci dans les deux zônes .

BLOCH & BENIRSCHKE (20), chez des foetus de moins de 22 semaines n'obtiennent pas de réponse dans la zône foetale. Dans le tissu adulte, la quantité de composé F secrété est multipliée par I,8, celle de DH.E.A. par I,5 .

Mais il faut ajouter un substrat pour obtenir une réponse, au moins chez les foetus les plus jeunes (8 à 12 semaines) . Les incubations de cortico-surrénales d'un anencéphale à terme ne répondent pas à l'A.C.T.H.

Pour ULSTROM & Colle (257) l'A.C.T.H. n'agirait que sur la zône adulte .

La gonadotrophine chorionique n'agit sur aucune des deux zônes in vitro (BLOCH 20) comme d'ailleurs sur les cortico-surrénales d'adultes .

C - In vivo

a) Les 17 hydroxy cortico-stéroides

Les prématurés répondent à l'A.C.T.H., semble-t-il (JAILER 126, KLEIN 142, GARDNER 94) par une diminution des éosinophiles sanguins, bien que ceci ne soit pas admis par tous les auteurs .

La corticoidémie doit être faible in utéro car:

- la sécrétion est limitée par le faible pouvoir de la 3 β ol déshydrogénase

- le passage trans placentaire est limité par le faible taux de transcortine foetale

- le placenta peut détruire les corticoides .

De plus, la gonadotrophine chorionique peut accélerer le catabolisme ; et, sous oestrogènes, il faut beaucoup plus de stéroides dans le sang pour maintenir une quantité disponible normale. Pout toutes ces raisons, il doit y avoir une forte demande d'A.C.T.H. LANMAN (159) .

Pour GARDNER 1956 (94) le foetus et le nouveau né normal sont en état d'hyperplasie relative .

Pour LANMAN (159) les cortico-surrénales foetales sont puissament stimulées par l'A.C.T.H. ; Il y aurait un mécanisme analogue à celui qui joue dans les hyperplasies : l'axe hypotalhalamo-hypophysaire, n'étant pas freiné par un taux élevé de 17 hydroxy- C stéroides dans le sang, stimule fortement un organe capable de la synthèse presque exclusive de composés en C 19 .

b) Les 17 céto-stéroides surrénaliens

Ils sont sous la dépendance d'A.C.T.H. chez l'adulte. Ni la gonadotrophine chorionique, ni les gonadotrophines hypophysaires n'agissent sur eux .

In vitro, ces hormones sont également inactives, chez l'adulte comme chez le foetus .

Les prématurés répondent à l'A.C.T.H. par une augmentation des 17 céto-stéroides urinaires (KLEIN 142) .

Cependant l'A.C.T.H. ne doit pas être seule en cause chez le foetus :

En premier lieu, la sécrétion d'A.C.T.H. ne commence pas avant le 4 ème mois. Et celle des 17 céto-stéroides commence dès la 10 ème semaine .

Rappelons aussi que, chez les sujets normaux, les oestrogènes font diminuer les 17 céto-stéroides urinaires . L'augmentation de la sécrétion de 17 céto-stéroides sous A.C.T.H. ne se produit plus chez les sujets soumis aux oestrogènes (HILLS & Coll. 115, PETERSEN & Coll. 219 , HERMANN & Coll. 113) .

Or chez le foetus, des taux élevés de 17 céto-stéroides coexisteraient avec des taux également hauts d'oestrogènes . Ceux-ci maintiendraient même la sécrétion de 17 céto-stéroides. BIERICH (15) .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES OESTROGENES & LA PROGESTERONE DU NOUVEAU-NE

La présence d'une activité oestrogénique dans les urines du nouveau-né est connue depuis longtemps, mais elle ne s'observe que pendant les premiers jours de la vie .

En effet, les taux urinaires d'oestrogènes ne sont hauts que pendant les deux premiers jours. Ils diminuent ensuite rapidement et on n'en trouve plus que des traces après 5 jours (LELONG & Coll. 164) , DICZFALUSY & Coll. 69 : 5 à 9 mg/litre le 2ème jour, moins de 100 Y le 5 ème jour) .

L'excrétion des métabolites de la progestérone subit les mêmes modifications que celle des oestrogènes : élevée le Ier jour, elle est très faible au 5 ème (LELONG & Coll. 164) .

La voie intestinale est assez importante pour l'élimination des oestrogènes . La même involution des taux est notée, ceux-ci étant pratiquement nuls le 6 ème jour (DICZFALUSY & Coll. 67) .

Les dosages sanguins donnent des résultats similaires : les taux des oestrogènes et de la progestérone sont assez élevés dans le sang du cordon et toujours de 5 à 10 fois supérieurs à ceux du sang de la mère (AITKEN & Coll. (1), DICZFALUSY & MAGNUSSON (65), TOUCHSTONE & GREEN (254), LORAINE (180), MANER & Coll. (186).

Une baisse très rapide se produit ensuite . Les taux ne représentent plus que I/10 de leur valeur initiale au 3ème ou 4ème jour (MANER & Coll. 186) .

Les surrénales de l'anfant ne semblent sécréter que très peu d'oestrogènes pendant la vie intra-utérine. Pratiquement tous les composés trouvés dans le sang à la naissance proviennent du placenta. La chute rapide des quantités éliminées le prouve . De plus, l'injection de C G (DICZFALUSY & Coll. 68, LELONG & Coll. 164) ou d'A.C.T.H. (LELONG & Coll. 164) est impuissante à faire remonter les taux urinaires d'oestrogènes .

Cependant le nouveau-né peut métaboliser les oestrogènes .

MANER & Coll. (186) trouvent l'oestrone et l'oestradiol plus abondant dans le sang de la veine du cordon que dans l'artère, ce qui correspond bien à une sécrétion par le placenta et une destruction dans le foie de l'enfant .

Les composés urinaires sont trouvés sous forme libre pour 10 % uniquement. Les 'conjugués' semblent être surtout des glycuronides. Mais on trouve aussi le 3 méthyl-éther de l'oestriol. (DICZFALUSY & Coll. 69) .

Dans le sang également, la fraction conjuguées l'emporte beaucoup sur la fraction libre, formant 80 à 90% des oestrogènes totaux . Selon SCHWERS (240) l'oestriol -3-sulfate forme 86 % de conjugués à la naissance . Le taux des sulfo-conjugués diminue probablement pendant les jours suivants, alors qu'augmente la proportion des formes glycuro-conjuguées, bien que ceci ne soit pas absolument prouvé.

TROEN (255) note aussi la prépondérance du sulfate d'oestriol dans le sang et du glycuronide dans les urines .

Peut-être peut-on attribuer cette diffénrece au facteur clearance renale, comme dans le cas des 17 CS chez l'adulte .

Cependant, le métabilisme des oestrogènes est très fortement perturbé chez le nouveau-né :

Chez l'adulte, on trouve l'oestrone et l'oestradiol dans les urines parmi les autre métabolites . Chez les mères, il en est de même . Le nouveau-né n'éliminerait pratiquement que de l'oestriol

(DICZFALUSY 69)

Nouveau-né	de 2 jours	de 5 jours
Oestrone	6,6 Y/l	0
Oestradiol	0	0
Oestriol	5 à 9 mg/l	100 Y/l

(DICZFALUSY 69)

Toutefois, STOA & Coll. (247) peuvent mesurer des quantités significatives d'oestrone et d'oestradiol dans les urines de nouveau -nés de 1, 2, et 3 jours .

Dans le sang de l'enfant également, l'oestriol prédomine largement et se trouve en quantité bien supérieure à celle du sang de la mère :

	dans le sang du cordon en Y/100 cc	sang de la mère
Oestrone + Oestradiol	0,5 à 1,3 Y/100 cc	0,7 à 4,6 Y
Oestriol	38 à 70 Y	5,2 à 7

(LORAINE 180)

Comme dans les urines, les 2 premiers composés disparaissent en 48 heures :

	sang du cordon	sang 2ème au 5ème jour
Oestrone + Oestradiol	2%	0 %
Oestriol libre	11%	0 %
Oestriol cjg	87%	100%

(SCHWERTS 240)

Lorsque l'on injecte de l'oestradiol 17β au nouveau-né, on ne le retrouve pas dans les urines. Le foie est donc bien capable de métaboliser ce composé .

Cependant, ni le taux d'oestriol ni celui d'oestrone n'est modifié. Il n'y a ~~pas~~ non plus formation de 16 α oestrone .
Les mêmes injections, chez un adulte, provoquerait une augmentation de l'élimination urinaire d'oestrone et d'oestradiol.

Le métabdisme des oestrogènes est donc totalement différent de celui de l'adulte et il peut utiliser des voies encore inconnues (DICZFALUSY & MAGNUSSON 65 -68) .

Dans le placenta c'est essentiellement de l'oestrone qui se forme à partir du 17 β oestradiol .

De façon tout à fait similaire, l'injection de progestérone ne fait pas apparaître de pregnandiol dans les urines du nouveau-né . (ZANDER 281) .

Le foie du nouveau-né semble donc former essentiellement de l'oestriol et il en était de même chez le foetus. Il produirait de plus des métabolites encore inconnus .

Un autre point propre au métabolisme fles oestrogènes est l'importance des formes conjuguées; cette particularité s'observe non seulement chez le nouveau-né, mais aussi chez le foetus, (DICZFALUSY à MAGNUSSON 65) , dans le placenta et le liquide amniotique. Ces "conjugués " sont les composés extraits après hydrolyse par HCl à pH 1 .
Il doit donc s'agir essentiellement de sulfate , mais il y aurait aussi une proportion appréciable de forme glycuro-conjuguée dans les urines du nouveau-né . (TRDEN 255, DICZFALUSY 68-69) .

Ceci est tout à fait différent de ce que l'on observe pour les autres stéroides, pour lesquels la glycuro-conjugaison hépatique se révèle déficiente plusieurs semaines après la naissance .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES 17 CS DU NOUVEAU-NE

1°- Les 17 CS urinaires

Si la surrénale foetale ne semble plus très active au moment de la naissance, on trouve encore cependant des quantités appréciables de 17 CS dans le sang et les urines des nouveau-nés. Dans le méconium, on trouve jusqu'à 12 mg par Kg de 17 CS (KINSELLA 141) .

A) Tous les auteurs observent le même schéma dans l''évolution des 17 CS après la naissance (VENNING 266, READ 225, ZEIZEL & PRESSLER 282, KLEIN & Coll. 146, ULSTROM 261, LELONG & Coll. 164, CARLETTI 32) :

-Les taux urinaires des 2 premiers jours semblent compris entre 0,5 et 2 mg par 24 H. Les différences peuvent s'expliquer d'une part par les diverses techniques employées, d'autre part par l'importance des variations individuelles, soulignées par beaucoup d'auteurs, phénomène qui joue d'autant plus que les séries sont plus petites. Cependant tous les auteurs s'accordent à estimer ces chiffres comme élevés, l'élimination étant particulièrement intense pendant les toutes premières heures de la vie . (LELONG & Coll. 164) .

- Tous admettent également que cette élimination ne persiste pas. Les taux diminuent et se stabilisent après une à deux semaines. La baisse est d'environ 50% ce qui porte l'élimination à 0,2 - 0,7 mg/24 h. selon les auteurs, chez les enfants de plus d'une semaine. Ces taux restent faibles jusqu'au moins un an . Seul LELONG trouve une légère réaugmentation après 15 jours à 1 mois (de 0,25 à 0,55 mg/24h.)

- Les prématurés ont des taux urinaires bien supérieurs à ceux des enfants nés à terme. leur élimination de 17 CS persiste jusqu'à 2 mois I/2 pour ULSTROM (261) qui donne ces valeurs :

nouveau-né à terme : 0,2 mg/24 h .... 1er jour

prématuré ..... : 0,6 - - .... - -

B) Ces 17 CS ont été plus ou moins identifiés .

- EAGLE (80) reconnait la présence de DHEA dans les urines de prématurés par un test colorimétrique .

- ULSTROM (261) donne :

	17 CS 11 désoxy DHEA (androstérone étiocholanolone)	17 CS 11 oxy
Adulte	66 %	
Nouveau-né à terme	9 à 23 %	33 à 39 %
Prématuré	25 à 38 %	18 à 30 %

Ces valeurs mettent en évidence :

- La différence de métabolisme entre adulte et nouveau-né .

- La différence de métabolisme entre nouveau-né à terme et prématuré .

- La très grande variation individuelle .

GARDNER (94) confirme la prépondérance de la DHEA chez les prématurés . BIERICH (14) trouve avec la DHEA des quantités encore supérieures de Δ 4 androstenedione non estérifiable. Ces deux composés migrent ensemble dans la plupart des systèmes chromatiques et sont difficiles à séparer .

Ainsi l'élimination des nouveau-nés semble caractérisée par la présence de DHEA, Δ 4 androstenedione et 11 oxy 17 CS . Par contre il n'y a ni étiocholanolone ni androstérone, composés qui forment à eux deux plus de 50% de 17 CS urinaires de l'adulte .

HIRSH (116) a isolé un composé en C 19, appartenant au même groupe, mais ne donnant pas la réaction colorée de ZIMMERMANN : l'androstane -3-17 diol. Ce stéroide particulier au nouveau-né serait le composé maintenu par les oestrogènes de BIERICH (à moins qu'il ne s'agisse de la Δ 4 androstenedione) .

2°- Les 17 CS plasmatiques

GARDNER (94) trouve dans le sang du cordon d'enfants à terme des taux supérieurs à ceux d'adultes normaux (environ 100 Y/100cc,

et chez les adultes 60 à 70 Y /100 cc) mais ils disparaissent rapidement et sont pratiquement indosables à la fin de la Ière semaine .

Pour MIGEON & Coll. (190, 197, 198) les 17 CS du cordon sont à des taux peu différents de ceux d'adultes normaux . Ils isolent la DHEA dont la quantité est comparable à celle des adultes, et supérieure à celle de la mère, et l'androstérone dont les taux sont un peu inférieurs à ceux d'adultes, semblables à ceux de la mère :

	Nouveau-né	adulte	mère
		en Y/100 cc	
DHEA	35 (10 à 50)	48 ± 11	< 23 y
Androstérone	13 (7 à 18)	24 ± 11	

Pratiquement nuls à une semaine, les taux le restent jusqu'à 5 ou 7 ans .

Tous ces 17 CS sont conjugués. Il n'y a pas de formes libres dans le sang du cordon (MIGEON & Coll. 197) .

Les prématurés de moins de I 700 g ne présentent pas ces taux élevés dans le sang du cordon (MIGEON & Coll. 197), mais les autres ont des 17 CS beaucoup plus élevés encore que les enfants nés à terme : 500 Y/100 cc de plasma pour GARDNER (94) ce qui est supérieur au taux trouvé dans les hyperplasies congénitales. Seconde différence avec les enfants nés à terme, ils conservent des taux sanguins élevés pendant 30 à 40 jours .

3°- Le métabolisme des 17 CS

Il y a peu de choses à dire sur le métabolisme des 17 CS déjà mal connu chez l'adulte .

A - Les 17 CS éliminés dans l'urine n'ont pas d'activité androgénique (PERRY 217), les extraits de glandes surrénales de nouveau-nés non plus (MIGEON 190) .

B - On ne trouve pas de 17 CS dans les extraits de glandes surrénales à terme (BRODEUR 27) et in vitro les surrénales de semblent plus sécréter de 17 CS à partir de 22 semaines (HILLMAN & Coll. 114, BLOCH & BENIRSCHKE 20) .
Cependant, les taux sanguins et urinaires du nouveau-né sont supérieurs à ceux des adultes .

C - Le métabolisme proprement dit est différent de celui de l'adulte .

Dans les urines on ne trouve ni androstérone ni étiocholanolone. Par contre les 11 oxy 17 CS sont présents en quantité supérieure à celle éliminée par les adultes, et il semble y avoir beaucoup de Δ 4 androstenedione, composé qui n'est éliminé qu'en très faible quantité chez les adultes .

Il y a de l'androstérone dans le sang du nouveau-né. Sa disparition pose un problème non encore résolu . Chez l'adulte déjà, quand on injecte de l'androstérone marquée, on ne trouve que 25 à 70 % de la radioactivité dans des composés bien identifiés (BEAULIEU & MICHAUD 8) .

D - Les nouveau-nés peuvent répondre à l'A.C.T.H. par une augmentation des 17 CS urinaires, ceci pendant au moins une semaine chez les enfants nés à terme, plus longtemps chez les prématurés.

Cette réponse a été observée par READ (255) en 1950,avec une amplitude maximum entre le 4 ème et le 8ème jour.

Selon KLEIN (142- 143) l'A.C.T.H. fait passer l'élimination urinaire de 17 CS de 0,52 à 1,09 mg/24 h chez 14 enfants de plus d'une semaine dont 11 étaient des prématurés .

Pour BOGIN & Coll. (23) 1955 la seule réponse des nouveau-nés à l'A.C.T.H. est une augmentation des 17 CS, observée chez 13 enfants de 1 à 5 jours sur 23 .

E - Chez les prématurés, on ne peut pas expliquer la persistance des 17 CS par une élimination renale inférieure à celles des enfants à terme. Il faut admettre que leurs surrénales continuent à sécréter, malgré l'involution qui semble se produire chez eux comme chez les enfants nés à terme (SCHWARTZ -TIENE & SERENI 239) .

Leur métabolisme est encore différent de celui des enfants à terme : ils éliminent moins de 11 oxy 17 CS et plus de DHEA. Ce type de production se rapproche de celui que l'on observe pendant la vie intra utérine .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES MINERALO-CORTICOIDES DU NOUVEAU-NE

La sécrétion minéralo-coiticoide ne semble pas établie chez le foetus. La zône adulte est fonctionnellement au repos. L'équilibre hydro-minéral est assuré par la mère, qui fournit au niveau du placenta un sang de composition constante. Mais il faut noter aussi que, dans les conditions spéciales de l'étude in vitro, les surrénales foetales peuvent produire des minéralo-corticoides. Et enfin, la glande doit se préparer à fonctionner rapidement après la naissance.

1°- Les premiers travaux de KLEIN

En 1951, injectant de l'A.C.T.H. à 14 nouveau-nés à terme ou prématurés, KLEIN (142) observe une augmentation de sodium et du potassium urinaire.

Cette élimination anormale de sodium dure au moins jusqu'à 2 mois.

Cependant, l'injection de D O C au nouveau né provoque la baisse normale de la natrurie.

La même élimination paradoxale de sodium avait été notée 2 ans auparavant (1949) par WILKIN S dans le cas d'hyperplasie congénitale.

Pour expliquer ces faits, KLEIN propose alors 3 hypothèses :

- sécrétion d'une hormone anormale,
- modification des proportions des hormones normales
- présence de métabolites anormaux des hormones normales.

2°- Recherche du facteur d'excrétion sodique

Les deux dernières hypothèses ayant été assez rapidement éliminées, plusieurs groupes recherchent un facteur responsable de la natrurie, au moyen de dosages biologiques : les stéroides urinaires sont fractionés, et les différents extraits, injectés à des rats normaux ou surrénalectomisés, provoquent ou non une augmentation de sodium urinaire.

NEHER, WETTSTEIN & Coll. en 1958 isolent une fraction possédant cette activité à partir d'urines d'hyperplasie, de nouveau -nés, et d'adultes après chirurgie : Ils nomment cette substance " sodium excrétinf factor" ou S E F (dans KLEIN 145).

Simultanément KLEIN & Coll. (150), trouvent ce S E F dans les urines de nouveau-né à terme comme prématuré, mais après A.C.T.H. seulement . Il le retrouve également dans les hyperplasies, mais pas chez les adultes .

Des essais de purification, par chromatographie sur papier essentiellement, ont montré que le S E F se trouvait dans la fraction contenant :

3 α 16 α di OH pregnane 20 one

3 β - - - - - - - -

3 α - - - - allopregnane 20 one

3 β - - - - - -

Pour NEHER, ce serait le composé 3β 16α di OH pregnane 20 one, plus précisément .

Mais toute tentative de purification fait perdre aux extraits leur activité sur l'essai biologique . On ne peut donc pas dire qu'il s'agit de l'un de ces composés ou d'un composé voisin , ou si le S E F est une substance toute différente, très puissante donc en très faible quantité, et migrant avec ces composés sur les chromatogrammes. Il faut noter que l'on avait reconnu d'autre part aux stéroides de synthèse hydroxylés en 16 une action excrétrice sur le sodium, mais inconstante. KLEIN (145).

Cette substance est éliminée dans des formes conjuguées dans les cas d'hyperplasies. Chez lesnouveau-nés, on la retrouve dans les formes libres, mais la conjugaison est dé ficiente chez eux .

Ainsi, la présence d'un S E F semble bien établie, au moins chez le nouveau-né et dans le cas d'hyperplasie (avec ou sans perte de sel) bien qu'on ne sache rien de très précis à son sujet :

Son origine n'est pas connue. D'après KLEIN (145) le s e f semble lié à des taux très élevés d'A.C.T.H. Dans le cas de l'hyperplasie sans perte de sel, il serait compensé par une sécrétion parallèle d'aldostérone . Ces malades ont une aldostéronurie supérieure à la normale, sans présenter les signes de l'hyperaldostéronisme. Et ils peuvent encore augmenter leur sécrétion d'aldostérone si on les soumet à un régime sans sel. Il y aurait donc excès de S E F + excès compensateur d'aldostérone .

Pour l'hyperplasie avec perte de sel, cette compensation ne se ferait pas. Si l'on trouve un taux de base d'aldostérone normal, les malades ne peuvent répondre par une augmentation des sécrétions au régime désodé.

Le nouveau-né a une sécrétion d'aldostérone encore faible.

Si LUETCHER (181) a rapporté des taux urinaires normaux chez des nouveau-nés répondant par une augmentation de la natrurie à l'A.C.T.H. ; MULLER & GAUTIER (205) trouvent des taux de 0,3 à 2,3 Y par 48 h (alors que le taux normal est de 2 à 10 Y/24 h). Ces chiffres sont en accord avec ceux de NEHER; OLIVI & RAMENGHI (212) rapportent également une sécrétion faible diminuant pendant tout le cours du premier mois.

De plus, le nouveau-né répond mal au régime sans sodium (BLIZZARD, WILKINS & Coll. 18).

Cependant, ceci n'est pas absolument en accord avec toutes les données ; les adultes après chirurgie ou stress ne sécrètent pas de S E F pour KLEIN (145) et il rapporte le cas d'un adulte en bonne santé chez qui c'était l'ingestion de quantité exagérée de sodium qui avait provoqué l'apparition de ce facteur dans les urines.

3°- Les causes de la natrurie

Avec les données actuelles on peut donc rechercher les causes de la natrurie, selon KLEIN (1960 -145-)

Dans une carence en aldostérone

Dans une carence en composé F (moins puissant que l'aldostérone mais nettement actif)

Ou dans cette hormone spéciale, le S E F.

Les carences sont partielles, et n'expliquent pas l'augmentation sous A.C.T.H. qui augmente en même temps le composé F (donc devrait réduire la natrurie).

Ce serait donc bien le S E F qui peut-être :

- soit un composé à action éliminatrice supérieure à l'action rétentrice de l'aldostérone + hydrocortisone.

- soit un composé inerte par lui-même mais inhibant compétitivement l'aldostérone au niveau des cellules du tube rénal.

4°- La signification de ce métabolisme

Même incertitude sur la signification de ce métabolisme spécial .

C'est un phénomène d'immaturité, transitoire pour MIGEON .

Pour KLEIN (145) ce facteur pourrait exister chez les sujets normaux mais totalement contrebalancé par les composés retenant le sodium . Son action ne se manifesterait que si ces derniers sont déficients, quelqu'en soit la cause, comme c'est le cas chez le nouveau-né .

SCHARWTZ-TIENE & SERENI (239) rapportent que l'injection de 0,25 mg d'aldostérone à 5 nouveau -nés provoque tantôt la chûte attendue du sodium, tantôt une augmentation de la natrurie, tantôt demeure sans effet . Pour eux, l'action du S E F est inconstante et liée à des conditions spéciales (rétention hydrosaline). Il s'agirait donc, pour eux, d'indifférence ou de réponse paradoxale du tube rénal aux minéralocorticoides, ceci sous l'influence, peut-être, des taux plasmatiques très élevés de 17 CS (qu'on observe chez le nouveau-né comme dans les hyperplasies) . Ces phénomènes seraient, suggèrent-ils, en rapport avec la diminution du volume de liquide intersticiel qu'on observe pendant les premières semaines de la vie . (FLEXNER & Coll. 86, FRIIS-HANSEN 89, GARDNER & Coll. 92) .

Enfin, GAUTIER . & MULLER (205) observent chez 5 nouveau -nés un parallélisme entre l'élimination urinaire d'aldostérone et celle de sodium. Ils supposent donc que le S E F provoque une natrurie, qui elle-même entraine une sécrétion secondaire, réactionnelle, d'aldostérone .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES CORTICOIDES DU NOUVEAU-NE

Deux problèmes se posent plus particulièrement au sujet de métabolisme des corticoïdes chez le nouveau-né:

- In utero, la secrétion du fœtus semble faible ou nulle, les corticoïdes dont il dispose provenant de la mère. Cette secrétion doit donc s'établir, ou se renforcer, après la naissance. Une insuffisance surrénale des premières semaines de la vie a été évoquée depuis longtemps, avec les conséquences pratiques qui en découlent, et ce problème est encore loin d'être résolu.

- Le métabolisme proprement dit des corticoïdes, est aussi très différent de celui de l'adulte.

SECRETION -

1 - Les travaux les plus anciens

- Après une élimination normale pendant les 24 premières heures, READ et coll. (225) (1951) observent chez dix enfants une diminution de l'élimination urinaire des formaldehydogènes. Les taux ne remontent pas avant la fin de la première semaine.

KLEIN (143) obtient le même résultat: les 17 hydroxy-corti-co-stéroïdes sont indosables entre le 2ème et le 5ème jour; par contre, les taux sont normaux vers le 8ème jour.

L'excrétion des formaldéhydogènes chez les prématurés,

augmente de même pendant tout le premier mois (LANMAN , 154).

- La même déficience est retrouvée dans le sang: si, sur 23 dosages effectués dans le sang du cordon, la moyenne est de 16 Y pour 100 cc de plasma, la moyenne des taux sanguins de 14 bébés de 2 à 5 jours n'est que de 0,9 Y, à 0,6 Y près pour 100 cc. Un seul de ces enfants a plus de 2 Y pour 100 cc. Les taux semblent revenir à la normale pendant le cours de la 2ème semaine (KLEIN et coll., 146).

- Enfin GEMZELL (95) ne trouve pas d'activité A.C.T.H. dans le sang du cordon.

- Les taux sanguins et urinaires faibles, l'apparente absence d'A.C.T.H. chez le nouveau-né, ont fait soulever le problème de l'insuffisance cortico-surrénale de la première semaine. On remarquait, de plus, que la majeure partie de la glande étant en voie de destruction, et le reste en croissance rapide, elle pouvait difficilement avoir une activité secrétoire importante.

- Les épreuves à l'A.C.T.H. ne se sont pas révélées concluantes. KLEIN et HANSON, 1950 (148) , VENNING, 1950 (266) et READ et coll. 1951 (225), observent tous une faible réponse à l'A.C.T.H., pendant la première semaine. Cette réponse s'améliore ou devient normale chez les bébés plus âgés.

KLEIN (142), chez 14 enfants, dont 11 prématurés, n'obtient la chute normale (supérieure à 50 %) du taux des éosinophiles sanguins sous A.C.T.H. qu'après une semaine de vie (avec une augmentation des 17 céto-stéroïdes et la natrurie particulière au nouveau-né.)

De même BOGIN (23), chez 23 bébés de 1 à 5 jours, n'observe pas de modification des K G S après A.C.T.H., alors que les 17 céto-stéroïdes augmentent chez 13 d'entre eux. Cependant JAILER, en 1951 (126), avait trouvé une réponse normale à l'A.C.T.H. dès le 2ème ou le 3ème jour chez des nouveau -nés à terme comme chez les prématurés.

WOLMAN (280), sur une série de 24 enfants nés à terme, trouve 16 réponses normales à l'A.C.T.H. (c'est-à-dire une diminution des éosinophiles) dès le ler jour; 6 répondent à partir du 2ème jour, un à partir du troisième, et un seul ne répond à l'A.C.T.H. qu'à partir du 7ème jour.

Les prématurés peuvent également répondre à l'A.C.T.H. tout de suite après la naissance. WOLMAN observe la diminution des éosinophiles chez 8 enfants sur 12 dès le ler ou 2ème jour, et LANMAN (155) observe une augmentation des formaldéhydogènes urinaires sous A.C.T.H. dans 5 cas.

En somme, si tous les auteurs trouvent une réponse normale après une semaine, chez les enfants plus jeunes, la réponse ne serait pas constante, et souvent inférieure à celle observée chez les enfants plus âgés.

KLEIN (149) note une réponse satisfaisante au stress chirurgical et une élévation des 17 OH CS plasmatiques supérieure à la normale, après A.C.T.H., chez des nouveau -nés de 1 à 5 jours. Il conclut toujours à une dépression de la fonction des cortico-surrénales pendant la première semaine. Mais, puisque le nouveau-né peut répondre à l'A.C.T.H. exogène, cette dépression serait dûe à une stimulation hypophysaire inadéquate.

Cette insuffisance pose toujours de nombreux problèmes: quels sont les stéroïdes secrétés pendant cette période? L'hypophyse secrète-t-elle suffisamment d'A.C.T.H. pour permettre au nouveau-né de résister au stress? Doit-on, dans ces cas, donner systématiquement de la cortisone au nouveau-né?...

2 - Les travaux actuels

A - Une première estimation de l'importance de la secrétion cortico-surrénale peut être donnée par les taux sanguins et urinaires de corticoïdes.

a) Dans les urines

On peut retrouver d'assez nombreux travaux sur la question. Les dosages portant pratiquement tous sur les chromogènes P. et Silber, c'est-à-dire sur les 17 hydroxy-cortico-stéroïdes.

- Avec quelques différences, imputables aux diverses techniques, on trouve, de façon générale, une élimination urinaire de 0,5 à 1 mg de 17-OH-CS par 24 heures, pendant les deux premiers jours de la vie.

La dépression transitoire, entre le 4ème et le 8ème jour, observée par les premiers auteurs , READ (225), KLEIN (143), n'est pas retrouvée par tous les auteurs actuels. Elle n'est notée ni par LELONG et coll. (164), ni par CRANNY (50).

ULSTROM et ses collaborateurs (259) la trouvent de façon inconstante dans une série de 27 enfants.

Pour SALMI et coll., cependant (232), les taux demeurent faibles très longtemps (50 Y par 24 heures à 1 mois, pour 0,8 à 1 mg par 24 heures, le premier jour).

- Entre 1 et 2 mois, on aurait des éliminations de 1 à 2 mg pour 24 heures , LELONG (164).

- Les très grandes variations individuelles peuvent expliquer en partie les différences observées: pour ULSTROM (257), ces différences peuvent être de l'ordre de 25 %, pour LELONG (164) de 40 %.

- Lorsqu'on essaie de rapporter les chiffres trouvés au poids

ou à la surface corporelle, ce qui permet théoriquement une comparaison plus juste avec l'adulte, les résultats ne sont pas plus concordants: l'élimination est trouvée, chez le nouveau-né, proportionnellement inférieure à celle de l'adulte: ULSTROM (259); BIERICH (15) ne l'estime pas normale avant 6 mois. Pour LELONG et coll. (164), elle est normale, sauf peut-être pendant la première semaine.

- Chez les prématurés, l'élimination urinaire semble inférieure à celle du nouveau-né à terme: entre 0,3 et 0,4 mg par 24 heures pendant les premiers jours: CRANNY et CRANNY (49-50).

Cette élimination augmente avec l'âge, mais ne présente pas de rapport avec la surface ou le poids corporel. Après 8 à 15 jours, il n'y a plus de différence avec les enfants du même âge nés à terme. On ne retrouverait pas, chez les prématurés, la dépression dans l'élimination urinaire que l'on observe souvent entre le 4ème et le 8ème jour chez les enfants nés à terme. CRANNY (49-50).

b) Les taux sanguins

- A la naissance, la corticoïdémie de l'enfant est relativement élevée.

VARANGOT (263) , SEEMAN (241), en 1955, trouvent respectivement 42,5 et 55 Y à 8 Y près de formes libres pour 100 cc de plasma dans le sang du cordon.

Les chiffres donnés par les autres auteurs sont plus faibles de façon générale, bien que la même technique de dosage soit utilisée (SAMUELS & NELSON). Les chiffres sont compris entre 15 et 30 Y pour 100 cc, avec une moyenne d'environ 20 Y pour 100 cc de plasma.

Ceci pour des accouchements normaux, par voie naturelle: MIGEON, environ 20 Y (193 - 197 - 200), KELLEY-KAWAHARA-ELSNER, environ 30 Y. ULSTROM et coll. 18 Y (257), ELY et HUGHES (83), BAYLISS (5) 25 Y, BERTRAND et coll. (11) 22,6 Y, KLEIN (146), 21,4 Y, MAC INTOSH (183), 22,5 Y .

Cependant, ces taux ne sont que le reflet de la concentration maternelle en 17 hydroxy-cortico-stéroïdes. Les enfants nés par césarienne ont tous moins de 10 Y pour 100 cc de plasma dans le sang du cordon: MIGEON et coll (200), MAC INTOSH (183).

De plus, une très grande variabilité individuelle est notée par la plupart des auteurs.

- Les taux des jours suivants devraient donner une notion plus exacte du rôle de l'enfant lui-même.

Si KLEIN, en 1954 (146) , avait trouvé des taux presque nuls (moins de 2 Y pour 100 cc) pendant quelques jours, et ne revenant à la normale qu'après une semaine, les dosages plus récents n'ont pas confirmé entièrement ces faits:

Pendant les huit premiers jours, les formes libres sont à 7 ou 8 Y / 100 cc , au lieu de 16 Y, taux normaux (BERTRAND et coll. 11 -12); la diminution est donc d'environ 50 % par rapport au taux d'adulte et à celui du cordon.

ULSTROM et ses collaborateurs (257) trouvent environ 10 Y de 17 OH-CS libres pour 100 cc de plasma, dans les 96 premières heures de vie.

Les mêmes auteurs (257) et (258) par le procédé de dilution isotopique, observent, pendant les 12 premières heures de la vie, une concentration accrue du composé F dans le sang (jusqu'à 18 Y pour 100 cc), suivie d'une baisse de son taux pendant les trois jours suivants (6 à 10 Y / 100 cc pour le composé F seul).

Les taux sanguins sont donc certainement inférieurs à ceux de l'adulte, mais ils sont loins d'être nuls.

c) Ainsi, des taux urinaires - qui correspondent à une quantité absolue - comme des taux sanguins - qui correspondent à une concentration- on pourrait conclure à une production proportionnellement inférieure à celle de l'adulte.

Cependant, le volume du liquide extra-cellulaire du nouveau-né, qui serait proche de celui dans lequel diffusent les gluco-corticoïdes, est beaucoup plus important que celui de l'adulte, proportionnellement. Le composé F se trouve donc plus dilué. De plus, le métabolisme des stéroïdes est profondément modifié.

Ces deux facteurs enlèvent beaucoup de leur valeur aux mesures des taux urinaires et sanguins. On ne peut pas appliquer aux nouveau-nés les critères de normalité des adultes.

B - Des méthodes d'appréciation plus directes sont donc nécessaires.

- CRANNY (51), se basant sur la demi-vie plasmatique normale du composé F, coïncidant avec une élimination urinaire diminuée, ceci chez 13 enfants normaux de 2 à 21 jours, conclut à une secrétion inférieure à la normale.

- MIGEON (193), par la technique de dilution isotopique de COPE et BLAKE, trouve chez trois nouveau-nés, âgés de 20 à 52 heures, respectivement 2,2 , 2,6 et 3,4 mg de composé F, secrétés en 24 heures, soit 11 à 17 mg par 24 heures et par m2; ces valeurs correspondent à celles d'adultes normaux, mais elles sont peut-être surestimées, car le composé F marqué a pu être dilué également par le composé F venu de la mère (MIGEON).

C - L'insuffisance cortico-surrénale

Il est difficile de conclure d'après les données actuelles.

a) Pourtant, avec des taux sanguins relativement hauts, une sécrétion proportionnellement identique à celle de l'adulte, au moins dans les trois cas étudiés, l'enfant de moins d'une semaine ne semble

pas manquer de stéroïdes. Ceci est valable dans des conditions normales de vie.

b) Cependant, une insuffisance cortico-surrénale légère peut s'accompagner de taux de base normaux, et ne se révéler qu'à l'occasion d'agressions.

- ULSTROM et COLLE notent une réponse normale à la chirurgie et à l'injection d'A.C.T.H. chez les bébés de plus d'une semaine. Par contre, ils n'observent aucune augmentation des 17 hydroxy-cortico-stéroïdes sanguins et urinaires, dans les mêmes circonstances, chez des enfants plus jeunes.

Ces auteurs font observer que la variation produite par l'A.C.T.H. peut ne pas être détectée dans les urines. En effet, le catabolisme des stéroïdes est très modifié. Même après injection de fortes doses de composé F (5 à 10 mg par kilog) ils n'en retrouvent que très peu dans les urines de ces enfants (4 à 8 % contre 33 % chez les adultes): ULSTROM (257) , COLLE (44 - 45).

L'absence d'élévation des corticoïdes sanguins sous A.C.T.H. ne s'explique guère alors, non plus que les résultats positifs des autres auteurs:

- ELY (83), par dosage plasmatique, note une réponse nette des nouveau -nés, mais inférieure à celle des adultes en valeur absolue, alors que KLEIN (149) trouve une réponse plus lente à se produire, mais aboutissant à des taux supérieurs à ceux obtenus chez les adultes dans les mêmes conditions. Dans ce groupe de 31 enfants de 3 jours, deux seulement ne répondaient pas à l'A.C.T.H. Le stress chirurgical provoquait également une réponse satisfaisante.

- GARDNER aussi conclut à une réponse normale à l'A.C.T.H. (94).

- Dans une série de 53 enfants de 0 à 8 jours,(BERTRAND et coll. 11), tous ont présenté une réponse positive à l'A.C.T.H., mesurée par le dosage des 17 hydroxy-corti-co-stéroïdes libres du plasma, l'augmentation étant faible, mais non nulle, le deuxième jour.

3 - Les données actuelles peuvent donc se résumer ainsi :

A - L'enfant semble bien répondre à l'A.C.T.H. et au stress :

. dans le plasma, tous les auteurs observent une augmentation des formes libres.

. dans les urines, les résultats sont moins concordants, mais il faut tenir compte des différences du métabolisme qui peuvent fausser les résultats des dosages.

B - Les taux spontanés des premiers jours sont trouvés, tantôt franchement faibles, tantôt seulement diminués dans le sang, après les taux très élevés du cordon qui sont seulement le reflet de la concentration maternelle. Cette diminution transitoire des corticoïdes sanguins se retrouve dans les urines.

C - On peut donc conclure, avec la plupart des auteurs: KLEIN, LANMAN... :

- que la cortico-surrénale est capable de répondre aux stimulations. Il n'y a donc pas hyposurrénalisme proprement dit. La glande, par elle-même, n'est pas insuffisante à assurer une secrétion convenable.

- spontanément, il y aurait une légère dépression de la fonction cortico-surrénale pendant les premiers jours de la vie. L'insuffisance cortico-surrénale est donc très relative et de type fonctionnel. Pendant ces premiers jours, l'enfant dispose des corticoïdes venus de la mère. Il n'en manque donc pas.

4 - Les différents auteurs sont d'accord pour admettre que la cause de cette dépression cortico-surrénale serait une stimulation A.C.T.H. insuffisante.

Pour LANMAN, l'A.C.T.H. disparaît (ce qui entraîne

aussi l'involution de la glande) parce que disparaissent, avec la naissance, les facteurs qui provoquaient la forte secrétion d'A.C.T.H. pendant la vie foetale.

KLEIN propose plusieurs mécanismes possibles: l'A.C.T.H. endogène peut être insuffisant par suite:

- de l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire,
- de l'influence des œstrogènes,
- de l'inhibition de la secrétion de l'enfant par les corticoïdes de la mère.

METABOLISME

Histologiquement, le foie du nouveau-né humain n'est pas immature. Cependant, l'interruption de la circulation ombilico-placentaire entraîne de profondes modifications de la vascularisation, modifications qui retentissent sur le parenchyme (distension des capillaires, vacuolisation cytoplasmique, baisse de la concentration cellulaire en glycogène), SARRUT (237).

I - Les demi-vies plasmatiques.

A - Les données sur la demi-vie plasmatique du composé F pendant la période néo-natale ne sont pas toujours concordantes. On peut cependant en tirer les résultats suivants:

- Plusieurs auteurs ont injecté le composé F sous forme d'hémisuccinate, et à dose importante: 7 à 10 mg par kg. Ils trouvent une demi-vie très allongée.

BONGIOVANNI & Coll. (26) injectent l'équivalent de 25 mg de composé F en hémisuccinate, soit 7 à 10 mg/ kg chez les nouveau - nés. Chez 9 enfants de 1 jour, la demi-vie moyenne est de 977 mn (250 - 2 185) et chez 11 enfants de 3 à 9 jours, elle est encore de 175 mn (145 - 251), alors que celle de l'adulte est de 112 mn (88 -131).

GRUMBACH (108) donne les chiffres suivants: 220 mn chez 7 nouveau -nés de moins de 1 jour, et 193 mn chez cinq enfants de 1 à 8 jours.

La désestérification du composé F semble donc difficile et lente. Ceci est encore prouvé par le fait que la droite de pente décroissante n'est obtenue qu'après 3 heures de concentration plasmatique croissante en composé F : ces taux croissants correspondent à la mise en liberté du composé F : GRUMBACH (108).

Lorsque le composé F est injecté sous forme libre, la quantité injectée semble intervenir, comme l'ont montré plus spécialement CRANNY et coll. (51) : chez 13 enfants normaux, à terme ou prématurés, âgés de 2 à 30 jours au moment de l'examen, ces auteurs trouvent une demi-vie normale (94 mn, pour 101 mn chez l'adulte) lorsqu'il injecte 1 mg d'hydrocortisone par kg, et une demi-vie augmentée (168 mn) après injection d'une quantité de 2 mg / kg. Ils concluent à une demi-vie normale chez le nouveau-né dans les conditions physiologiques.

BERTRAND et coll. (11) trouvent une demi-vie également sub-normale (109 mn et 118 mn) après injection à la mère de doses correspondant à environ 1 mg par kg pour le nouveau-né.

GRUMBACH (108) trouve encore une demi-vie sub-normale après injection de 4 mg de composé F libre par kg (126 mn chez 5 enfants de

1 jour, 101 mn chez trois enfants de 3 à 9 jours).

Alors que REYNOLDS et ses collaborateurs (226), après injection de 5 mg par Kg chez cinq bébés de 1 jour ½ à 4 jours ½, trouvent um allongement de la demi-vie (204 à 255 mn).

Ainsi, chez le nouveau-né, la demi-vie du composé F lui-même, dans les conditions normales, sans surcharge excessive, semblerait être du même ordre de grandeur que celle des adultes, c'est-à-dire que le catabolisme des corticoïdes ne serait pas ralenti. Ce qui serait bien en accord avec les résultats des injections de composé F marqué. 70 à 90 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines des 48 premières heures, ce qui est la proportion même des adultes, ULSTROM (257) & MIGEON et coll. (195). Le pourcentage d'élimination est généralement diminué dans les cas de dégradation ralentie.

Cependant MIGEON (193), en injectant 10 Y de composé F marqué à 4 nouveau.-nés normaux, trouve la longueur de la demi-vie doublée ou même quadruplée.

On peut aussi noter que CRANNY, qui trouve une demi-vie normale, groupe des enfants âgés de 2 à 30 jours. Or si ELY (83) trouve une demi-vie augmentant avec l'âge, la plupart des auteurs trouvent au contraire une demi-vie de plus en plus courte, et estiment la vitesse du catabolisme normale à partir du 10ème jour environ. On ne peut donc absolument conclure à une demi-vie normale pendant les premiers jours de la vie.

B - Les demi-vies de T.H.E. ou T.H.F. ont également été étudiées par quelques auteurs:

GRUMBACH (108) la trouve augmentée chez 3 enfants de moins de huit jours, alors que BONGIOVANNI la trouve normale chez deux enfants de 1 jour (26). Il est impossible de conclure sur si peu de cas.

Donc, apparaissent des différences probables dans la rapidité du métabolisme, et déjà aussi des différences qualitatives entre le métabolisme de l'adulte et celui du nouveau-né.

Beaucoup d'auteurs admettent que le catabolisme est plus lent, chez le nouveau-né, que chez l'adulte.

2 - Le métabolisme "normal" du nouveau-né

A - L'étude des diverses fractions urinaires, et le calcul du rapport formes libres/ formes conjuguées, montrent déjà des différences entre le métabolisme de l'adulte et celui du nouveau-né.

- Chez l'adulte, après injection de composé F marqué ou on retrouve environ 2 à 4 % de la radioactivité dans les formes libres, et 50 à 55 % dans les formes glycuro-conjuguées (chiffres de MIGEON, 193), soit un total de 55 à 60 %. Le rapport formes conjuguées / formes libres est donc supérieur à 10/1. Les chromogènes PORTER et SILBER, soit les mêmes composés moins les cortols et cortolones, forment plus de 50 % de la radioactivité totale.

- Chez le nouveau-né, le groupe formes libres et glycuro-conjuguées est très diminué: ULSTROM (257) trouve seulement 16 % du total sous la forme de composés PORTER et SILBER positifs, en utilisant la même technique d'extraction que pour les urines d'adulte. (Alors qu'en utilisant un solvant plus polaire, cette fraction atteint 26 %).

- Le rapport formes conjuguées / formes libres des urines du nouveau-né est trouvé voisin de 1 par tous les auteurs, c'est-à-dire qu'il y a autant de stéroïdes sous forme libre que sous forme conjuguée (KLEIN, 143, GRUMBACH et coll., 108, HOLMAN et MIGEON, 118).

Pour COLLE et ULSTROM (43), le rapport formes libres/ formes conjuguées oscille entre 0,05 et 6, mais en groupant tous les enfants de moins de un mois.

La modification du rapport est dûe à une diminution de la quantité de forme conjuguée, retrouvée par tous les auteurs : MIGEON (192): 12 % de formes conjuguées, ULSTROM et COLLE (259), sauf GREENBERG (103) qui trouve 90 % des composés PORTER et SILBER positifs conjugués pendant la période néo-natale. La quantité absolue des glycuro-conjugués augmente donc pendant toute la première semaine. Cette augmentation est surtout nette à partir des 6ème et 7ème jours pour ULSTROM et coll. (259) et REYNOLDS et coll. (226).

La part d'une augmentation des formes libres dans la modification du rapport est discutée: observée par BIERICH, KLEIN, ULSTROM (259) & REYNOLDS (226), les derniers auteurs trouvant de 17 à 24 % de formes libres, elle n'est pas retrouvée par MIGEON (193 - 195).

Cette valeur de la fraction libre est assez interessante :

- augmentée, elle confirmerait l'insuffisance de la glycuro-conjugaison;
- normale, elle indiquerait surtout que le métabolisme du nouveau-né emprunte des voies différentes de celles de l'adulte.

B - L'étude de la fraction conjuguée du sang confirme assez bien ces résultats.

Si l'on trouve dans le sang du cordon des taux notables de conjugués: pour VARANGOT (263) 21,3 Y / 100 cc en moyenne, taux plus faibles pour MIGEON (195-196), BERTRAND et coll. (11) en moyenne 4,6 Y / 100 cc, soit la moitié du taux des adultes normaux, ils sont toujours trouvés dans la proportion de ½ à 1/5 de ceux de la mère et semblent bien provenir de son propre métabolisme, au moins pour la plus grande part. En effet, les taux des jours suivants sont très bas et même parfois nuls. Ils ne redeviennent dosables qu'après 4 à 5 jours.

Mais, dans ce domaine, les variations individuelles sont assez importantes, et l'on trouve des enfants qui ont des taux de

conjugués normaux dès les premiers jours: BERTRAND et coll. (11). Cependant, la conjugaison semble nettement insuffisante de façon générale, pour ne pas dire nulle, pendant les premiers jours de la vie.

C - La conjugaison de différentes substances -

La conjugaison des stéroïdes à l'acide glycuronique est donc bien affaiblie chez le nouveau-né. Le même phénomène est retrouvé, donc confirmé, pour d'autres substances se conjugant de façon similaire.

- OPPE et GIBBS (213) observent que la glycuro-conjugaison du B.S.P. augmente constamment du ler au 14ème jour , où elle semble normale;

- BROWN et coll. (29) étudient la conjugaison de la bilirubine, de la phenol-phtaléine, et de l'ortho-amino-phénol chez des rats et des cobayes. Il note, comme OPPE pour la B.S.P., une conjugaison nulle le ler jour de vie, et augmentant peu à peu. Et GRODSKY (104) ne trouve la conjugaison de la bilirubine normale chez le rat qu'après 5 à 6 semaines .

Il faut cependant noter que la bilirubine est conjuguée par une fonction acide, formant un ester, alors que les stéroïdes le sont par leur groupement OH porté par C_3 . Le mécanisme n'est donc pas exactement le même, et pour ULSTROM (256), il s'agirait de 2 glycuronyltransferases, voisines, mais tout de même distinctes. Pour GREENBERG (102) aussi, les deux substances n'interfèrent pas dans l'activité hépatique de conjugaison. Les renseignements à tirer de ces expériences sont donc intéressants dans l'étude de l'ictère du nouveau-né, mais moins importants dans le domaine des stéroïdes, d'autant plus qu'il s'agit d'expériences exécutées sur le rat ou le cobaye et extrapolées au nouveau-né humain.

- L'acénanilide présenterait plus d'analogie avec les corticoïdes: comme eux, elle peut être sulfo ou glycuro-conjuguée, et par une

fonction OH. Le nouveau-né humain ne la conjugue pratiquement pas le premier jour. A deux jours la conjugaison est à 10 % de la normale, pour atteindre 80 % à trois mois. Elle n'est pas normale avant 4 mois. Cette conjugaison, de faible importance quantitative, se fait de plus très lentement. VEST (268 - 269 - 270).

- Il faut remarquer que ces expériences indiquent toutes une insuffisance de la glycuro-conjugaison elle-même. En effet, ces substances n'ont pas à être réduites avant d'être conjuguées.

D - In vitro

- GREENBERG (101 -102) observe un ralentissement de la dégradation des stéroïdes par des coupes de foie de rat nouveau-né : le foie métabolise moins de T.H.E. par unité de poids que celui du rat adulte, mais le rythme de conjugaison semble normal. Ceci ferait penser que le déficit porte sur la réduction du cycle A plus que sur la conjugaison elle-même, les enzymes étant peut-être présents mais inhibés (GRUMBACH, 107).

- Cependant BROWN (29), dans le foie de nouveau -nés rats et cobayes, avait observé une carence, à la fois en glycuronyl-transférase et en U.D.P. deshydrogénase, c'est-à-dire portant sur les deux enzymes indispensables à la glycuro-conjugaison elle-même. Les deux enzymes augmenteraient parallèlement, jusqu'à être d'activité normale après une vingtaine de jours.

E - En somme , tous les arguments concourent à prouver une insuffisance de la glycuro-conjugaison. Chez les petits animaux, les enzymes nécessaires ne semblent pas exister à la naissance. Chez l'homme, leur absence n'est pas aussi certaine: d'abord, le nouveau-né humain est beaucoup plus mature que celui de ces espèces; ensuite, on n'a pas de preuves directes de cette carence.

Aussi le problème se révèle-t-il un peu plus complexe chez l'homme, et les avis sont encore partagés:

- La glycuro-conjugaison serait normale pour GREENBERG (101-103) et pour GARDNER. C'est aussi l'opinion de BONGIOVANNI (26): la demi-vie du composé F étant augmentée, et celle de la T.H.E. normale, ce ne peut être que la réduction du cycle A qui est déficiente.

- Le déficit porte essentiellement sur la réduction du cycle A, mais la conjugaison n'est tout de même pas tout à fait normale pour GRUMBACH (107) qui s'appuie surtout sur des études des demi-vies plasmatiques de différents composés.

- Pour MIGEON (193), la conjugaison elle-même est insuffisante: après injection de 2 mg de T.H.E. par kg, on en retrouve 60 % sous forme glycuro-conjuguée chez l'adulte, dans les urines des 24 heures suivantes, et 10 à 20 % seulement chez le nouveau-né dans les mêmes conditions.

Sous A.C.T.H., le taux des conjugués plasmatiques n'augmente pas avant le 4ème jour: BERTRAND et coll. (11).

L'étude du rapport formes conjuguées / formes libres des urines des nouveau -nés amène HOLMAN et MIGEON (118) aux mêmes conclusions: les deux fonctions: réduction et glycuro-conjugaison sont déficientes.

- ULSTROM et ses collaborateurs utilisent un subtil moyen-terme: le nouveau-né conjugue en deça de ses possibilités: selon REYNOLDS (226), après charge en composé F exogène, il n'y a pas d'accumulation dans le sang de composés réduits non conjugués. La conjugaison s'effectue donc aussi rapidement (ou aussi lentement) que la réduction elle-même. Comme la demi-vie plasmatique de F est allongée, ce serait la réduction qui serait anormale, entraînant un ralentissement de la conjugaison.

Toujours pour le même groupe d'auteurs, si on injecte à l'enfant du composé F en doses pharmacologiques (5 à 10 mg/ kg), l'importance de la conjugaison augmente (avec 10 mg/ kg, la quantité des

formes conjuguées est multipliée par 8 : de 5 Y à 40 Y éliminés par heure dans les urines).

L'enfant pourrait donc former jusqu'à 40 Y par heure de formes conjuguées. Or, spontanément, il ne forme que 3 à 6 Y par heure et élimine 20 % de formes libres. Il y a donc gêne à la conjugaison? La phase "anormale" précède la conjugaison, et celle-ci ne s'effectue pas faute d'un substrat convenable (ULSTROM et COLLE, 256 -257).

3 - Le métabolisme particulier au nouveau-né

A - Les stéroïdes urinaires

Les "anomalies" du substrat peuvent se déceler par une simple étude des proportions des différentes formes d'élimination des métabolites du composé F.

COLLE (43) trouve nettement plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte la fraction extraite par hydrolyse acide.

Cependant, dans la série de MIGEON (197) les fractions extraites à pH 1 et par ébullition avec un acide fort étaient normales.

La fraction inextraite est, par contre, constamment augmentée (ULSTROM & COLLE, 257, et MIGEON 193-195) pour qui elle est augmentée aux dépens de la forme glycuro-conjuguée, les autres fractions, y compris la fraction libre, étant normales.

La nature des constituants de cette fraction est évidemment inconnue. Pour ULSTROM & COLLE (257), elle serait formée de composés très polaires, et peut-être même ionisés, puisque même les solvants les plus polaires ne peuvent les extraire.

On a donc dans les urines :

	Adulte	Nouveau-né
Formes libres	2 à 4 %	id
F. glycuro conjuguées	50 à 55 %	«
F. extraites à PH 1	8 à 10 %	id
F. extraites par ébullition avec acide fort	4 à 5 %	id
F. inextraites	25 à 30 %	»

MIGEON, ULSTROM & COLLE

Les études chromatographiques poursuivies dans les diverses fractions urinaires ont prouvé que les différences entre métabolites, chez l'adulte et le nouveau-né, n'étaient pas seulement de proportion:

- Dans la fraction libre , on trouve les composés F, E, DHE, THE en faibles quantités (REYNOLS, 226, ULSTROM et COLLE, 257). Ceci n'est d'ailleurs pas en accord avec la théorie d'une modification portant essentiellement sur le cycle A. Chez l'adulte, cette fraction n'est pratiquement formée que de composé F. On n'y trouve pas de T.H.F., composé réduit , donc conjugable.

Mais la plus grande part de cette fraction est formée de stéroïdes très polaires. Il semble en exister au moins 4 :

- 6 β OH.F, le plus important quantitativement,
- son dérivé réduit,
- 2 α OH. F
- 1 composé non identifié, encore plus polaire,

d'après les travaux de COLLE, ULSTROM et coll. (253 - 257 - 258 - 259 - 226).

Deux points sont intéressants à noter:

1/ Tous les composés "anormaux" disparaissent en une quinzaine de jours. Chez l'enfant de plus de deux semaines, on ne trouve que le cortisol dans la fraction libre: ULSTROM (259).

2/ La fraction polaire est d'autant plus importante que l'enfant pèse un plus faible poids. A âge égal, les petits enfants seraient moins matures que les enfants plus lourds.

- Dans la forme conjuguée, on trouve T.H.E., T.H.F. et la 6 β OHF, sans doute sous forme réduite (ULSTROM et COLLE).

- La présence ou l'absence du composé B et de ses dérivés est très discutée :

Il forme la majeure part de l'élimination urinaire des nouveaux-nés et, plus encore, des prématurés, pour EAGLE (81) et pour BIERICH.

Par contre, il n'y en aurait pas, ou peu, pour MIGEON (193 - 200), pour GARDNER (94) et pour KLEIN (144).

Cette question présente un certain intérêt : le composé B n'est pas dosé par la réaction de SILBER et PORTER. S'il prédomine, les dosages donnent donc des résultats faussés. On peut noter, cependant, que les premiers dosages donnent, pour les composés "formaldéhydogènes", c'est-à-dire pour tous les métabolites en C 21 des composés F et B ensemble, des taux très faibles, encore inférieurs à ceux donnés pour les 17 OH-CS urinaires: READ et coll. (225), LANMAN (154), VENNING (266).

B - Les études des stéroïdes sanguins

- Le problème du composé B se pose dans le sang comme dans les urines.

KELLEY (137) le trouve en quantité élevée dans le sang du cordon (5,4 Y dans 100 cc de plasma) et pendant toute la première semaine (4,9 Y / 100 cc).

LANMAN (159) a identifié le composé B dans le sang du cordon, mais dans un cas seulement.

KLEIN trouve le composé F dominant, et peu de corticostérone.

Dans certains cas il obtient, en plus du cortisol, deux composés mal identifiés, mais dont aucun ne semble être le composé B (149). Pour MIGEON et coll. (200), on ne peut détecter de composé B dans le sang du nouveau-né, par chromatographie. En tenant compte de la sensibilité de la méthode, il ne peut donc y en avoir plus de 5 Y pour 100 cc de plasma.

Pour GARDNER, non plus, il n'y a pas de composé B dans le sang des nouveau-nés, de même pour ULSTROM et ses collaborateurs (226 - 257 - 259).

L'éventuelle présence du composé B dans le sang poserait le même problème de dosage que dans les urines. On peut noter aussi, à ce sujet, que pour les auteurs qui trouvent de la corticostérone dans le sang, ce composé persiste très longtemps: jusqu'à 3 ans pour KELLEY, et même 5 ans pour EAGLE.

- Dans la fraction libre du sang du cordon, on peut trouver, en plus du composé F, la cortisone et une fraction plus polaire, formée de la 6 β OH F, et des autres composés retrouvés dans l'urine (ULSTROM, COLLE, REYNOLDS , 257 et 226).

Ces composés, qu'on ne trouve pas chez l'adulte, semblent disparaître du sang tout de suite après la naissance: les mêmes auteurs, par chromatographie de plasmas d'enfants âgés de 3 à 96 heures, ne trouvent plus en quantité mesurable que le cortisol (257 -258). Cependant, ces mêmes stéroïdes persistent une quinzaine de jours dans l'urine.

- L'importance et le rôle du composé E dans le sang du nouveau-né n'ont guère été étudiés. Mais, par contre, le groupe des composés plus polaires que l'hydrocortisone présente plus d'intérêt.

C - Les composés polaires -

Le plus important quantitativement est la 6 β OH.F., mais d'autres composés du même type ont pu être isolés des urines du

nouveau-né (ULSTROM et COLLE).

a) Leur origine (travaux de LIPMAN, KATZ et coll. 134 - 168).

La 6 β OH F a été isolée en quantité abondante à partir des urines de cobaye. C'est la voie normale du métabolisme du composé F de cette espèce.

L'homme ne forme que des traces de ce composé. Dans les urines d'adulte normal, on en trouve de 300 à 400 Y / 24 heures. Ce taux est augmenté pendant la grossesse.

Om peut observer une augmentation de l'élimination de la 6 β OH F , après injection d'A.C.T.H. ou de composé F à hautes doses, et surtout après un traitement œstrogénique (son élimination est doublée environ dans ce dernier cas).

La formation de la 6 β OH F. peut aussi augmenter pathologiquement (cirrhose, toxémie). Expérimentalement, son taux urinaire augmente chez les rats rendus cirrhotiques: DOFMAN, 1957.

Enfin, elle constitue une part importante de l'élimination urinaire des stéroïdes des enfants âgés de moins de 15 jours, part quantitativement de beaucoup supérieure à celle de tous les cas indiqués ci-dessus.

- Les composés polaires ne sont pas une secrétion spéciale de la glande cortico-surrénale pendant la période néo-natale ou dans les cas que nous avons cités. Ce sont des métabolites du composé F lui-même. On en possède plusieurs preuves:

§ leur quantité augmente après injection de composé F exogène (ULSTROM, 257, KATZ et coll. 134).

§ après injection de cortisol marqué, la 6 β OH F. est marquée (ULSTROM 257) et son activité spécifique est la même que celle de T.H.E. ou de la T.H.F. (KATZ et coll. 134).

§ Enfin, les sujets atteints de la maladie de Cushing excrètent des taux normaux de 6 β OH. F. (KATZ et coll. 134).

- L'élimination de ce composé se balance avec celle de la THF et de la THE, réduits et glycuro-conjugués. L'apparition de la 6 β OH. F constituerait donc un phénomène de remplacement, lorsque la réduction du cycle A, stade indispensable avant la glycuro-conjugaison, ne se produit pas ou peu, quelle qu'en soit la cause. La conjugaison rend le stéroïde soluble dans l'eau. L'addition du groupement OH a le même effet: le stéroïde devient plus polaire, donc plus soluble que dans les solvants polaires. L'élimination urinaire devient donc possible dans l'un et l'autre cas: REYNOLDS et coll. (226).

- Chez le cobaye, la 6 β hydroxylation est la voie normale du catabolisme du cortisol.

- Selon REYNOLDS et ses collaborateurs, on peut comparer les phénomènes de la période néo-natale à ceux observés au cours de cirrhoses. Dans les deux cas, on a :

= une demi-vie plasmatique de F allongée
= un faible taux de formes conjuguées dans le sang,
= un rapport formes libres/ formes conjuguées augmenté dans les urines;

et, de fait, les 9 cirrhoses étudiées par KATZ (134) présentaient une élimination de 6 β OH F. supérieure à la normale. Les modifications hépatiques retentiraient sur le métabolisme des corticoïdes. Cependant, les taux de composés polaires des cirrhoses sont de très loin inférieurs à ceux du nouveau-né, et d'autres facteurs doivent jouer dans ce dernier cas.

b) Plusieurs auteurs ont recherché les causes de l'apparition de ce métabolisme chez le nouveau-né :

1/ Il est d'abord certain que la conjugaison est faible chez le nouveau-né. On a invoqué l'immaturité des enzymes de réduction et de conjugaison pour l'expliquer. Il n'est pas prouvé que ces enzymes ne soient pas présents dans les cellules hépatiques au moment de la

naissance, et ULSTROM a montré que l'enfant conjuguait en deça de ses possibilités. Mais ces enzymes pourraient être inhibés, peut-être par les taux élevés des métabolites de la progestérone,(REYNOLDS et coll. 226 , HSIA et coll. 119), et même par les fortes stimulations A.C.T.H. qui se sont produites pendant toute la vie intra-utérine (REYNOLDS).

La voie de la conjugaison n'étant pas très active, le foie utilise la 6 β hydroxylation. Cependant, pour ULSTROM, si la glycuronyl-transferase n'agit pas chez l'enfant, c'est uniquement parce qu'elle ne trouve pas en la 6 β OH F un substrat adéquat. Ce composé possède une fonction cétone en 3 et ne peut être conjugué directement. On trouve bien de faibles quantités du dérivé réduit (3 OH) de la 6 β OH F dans la fraction conjuguée des urines, mais la présence du groupement OH en 6 rendrait la réduction difficile et lente à s'opérer. Dans ce cas, la présence de la 6 β OH F serait la cause et non la conséquence de la faible activité du système de glycuro-conjugaison du foie.

2/ Ceci amène <u>au rôle des œstrogènes chez le nouveau-né</u>. Le nouveau-né, pendant les premiers jours de sa vie, est encore sous l'influence des œstrogènes venus de sa mère et du placenta, et qui ne sont pas encore éliminés. Le mécanisme d'action des œstrogènes sur le métabolisme des corticoïdes est relativement connu. Ils ralentissent le catabolisme des stéroïdes, et ceci par deux mécanismes:

1. Ils augmentent la quantité de C.B.G. et son pouvoir à fixer le composé F.

2. Ils ralentissent la réduction du composé F en ses tétra-hydro dérivés. Cette action, étant notée in vitro comme in vivo, se fait donc indépendamment de celle de la transcortine. In vitro et in vivo on observe aussi parallèlement à la diminution de la formation des T.H.E. et de la T.H.F., une augmentation de la quantité de 6 β OH F. formée.

- Chez le nouveau-né, le ralentissement de la réduction du cycle A est bien prouvé. Ce peut être l'influence des œstrogènes comme l'immaturité enzymatique, ou, plus probablement encore, les actions combinées des deux phénomènes.

- Par contre, une action des œstrogènes par l'intermédiaire de la transcortine est discutable chez le nouveau-né.

Si le catabolisme est bien ralenti pour plusieurs auteurs, avec une demi-vie plasmatique de F allongée, et des taux sanguins normaux coïncidant avec une élimination urinaire faible, on peut présenter des objections. Un catabolisme ralenti ne peut s'accorder:

- avec la chute rapide du taux des 17 OH cortico-stéroïdes urinaires;

- avec la difficulté qu'éprouve le nouveau-né à reporter ces taux à la normale;

- avec les taux faibles de transcortine surtout. Il y en a très peu dans le sang du cordon (GEMZELL). Or, selon SANDBERG et SLAUNWHITE, plus la quantité de composé F non lié aux protéines est grande, plus le catabolisme est rapide, SCHWARTZ- TIENE et SERENI (239) et LANMAN (159).

D'ailleurs, la demi-vie plasmatique de l'hydrocortisone n'est pas trouvée allongée par tous les auteurs.

Le ralentissement du catabolisme du nouveau-né n'est pas prouvé.

- Les œstrogènes font croître le taux de 6 β OH F formée par le foie. Mais, ni chez la femme enceinte, ni après traitement aux œstrogènes, on ne trouve des proportions de 6 β OH F comparables à celles du nouveau-né.

Si les œstrogènes peuvent favoriser l'utilisation de cette voie métabolique, d'autres facteurs doivent entrer en jeu.

4 - Conclusion du métabolisme

Le métabolisme "normal" du composé F ne se fait que sur une petite échelle chez le nouveau-né. La diminution du pouvoir hépatique à réduire le cycle A, qu'il s'agisse d'une immaturité des enzymes mis en jeu, ou de leur inhibition par des influences hormonales, ou des deux facteurs conjugués, semble bien être le primum movens. Il s'ensuit naturellement un taux faible de formes glycuro-conjuguées dans le sang et les urines, même si la glycuronyl-transferase est normale, ce qui est discuté.

Ne pouvant plus éliminer les stéroïdes sous cette forme, le foie utiliserait alors la 6 β hydroxylation, voie qui est normalement très secondaire chez l'homme.

Il ne semble pas que l'on puisse réellement parler de catabolisme ralenti chez le nouveau-né, et la voie de la 6 β hydroxylation se révèle parfaitement adéquate dans certaines espèces.

Tout au plus on peut constater un métabolisme différent, que l'immaturité hépatique et les influences hormonales spéciales aux premiers jours de la vie ne peuvent expliquer qu'en partie.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME DU CORTISOL CHEZ LE NOUVEAU-NE

L'étude réalisée dans le laboratoire de recherches endocriniennes de la Clinique Médicale Infantile de LYON, porte sur 129 nourrissons âgés de 0 h à 2 mois I/2 .

METHODES UTILISEES

1° - Dosage des 17-OH-CS "libres" du plasma

Selon la méthode de SAMUEL et NELSON . Ce dosage s'adresse autant aux stéroides fixées sur le système protéique transporteur de cortisol (transcortine et albumine) qu'à la portion ultra-filtrable .

2°- Dosage des 17-0H- CS " glycuro-conjugués" du plasma

Selon la méthode de MIGEON . Après extraction des formes "libres" , le plasma est mis en présence de β glycuro-nidase qui hydrolyse les formes glycuro-conjuguées. Celles-ci sont alors extraites, purifiées et dosées comme les formes libres .

3° - Métabolisme du 4-C-14 cortisol

Selon la méthode de COPE & BLACK modifiée. O,25 à 1 µ curie de 4-C-14 cortisol (217 µ curie / mg TRACERLAB NIH BETHESDA) est injectée par voie intra veineuse. On recueille les urines de 48 h. On peut obtenir 3 ordres de renseignements :

- Le pourcentage de la dose injectée éliminé en 24 h ou 48 h
- Le - - - - éliminée retrouvé dans les diverses fractions ;

- Formes libres
- glycuro-conjuguées
- extraites par extraction continue à p H 1
- - - ébullition avec un acide fort
- Inextraites

- La sécrétion de 24 ou 48 h, calculée à partir de l'activité spécifique de T H F, T H E , allo T H F .

L'extrait contenant ces composés est purifié par 2 chromatographies sur papier successives (système de ZAFFARONI puis de BUSH) . Le métabolite pur est élué . Une partie sert au dosage colorimétrique . L'autre partie sert à la mesure de la radioactivité. L'activité spécifique du métabolite est obtenue en divisant la radioactivité (coups par minute) par le nombre de microgrammes dosés colorimétriquement .

Le rapport : activité totale des urines/activité spécifique d'un métabolite, fournit en microgrammes la quantité de composé F éliminé. Cette quantité est admise égale à la quantité sécrétée pendant le même temps .

RESULTATS

1° - La réponse à l'A.C.T.H. des nouveau.-nés

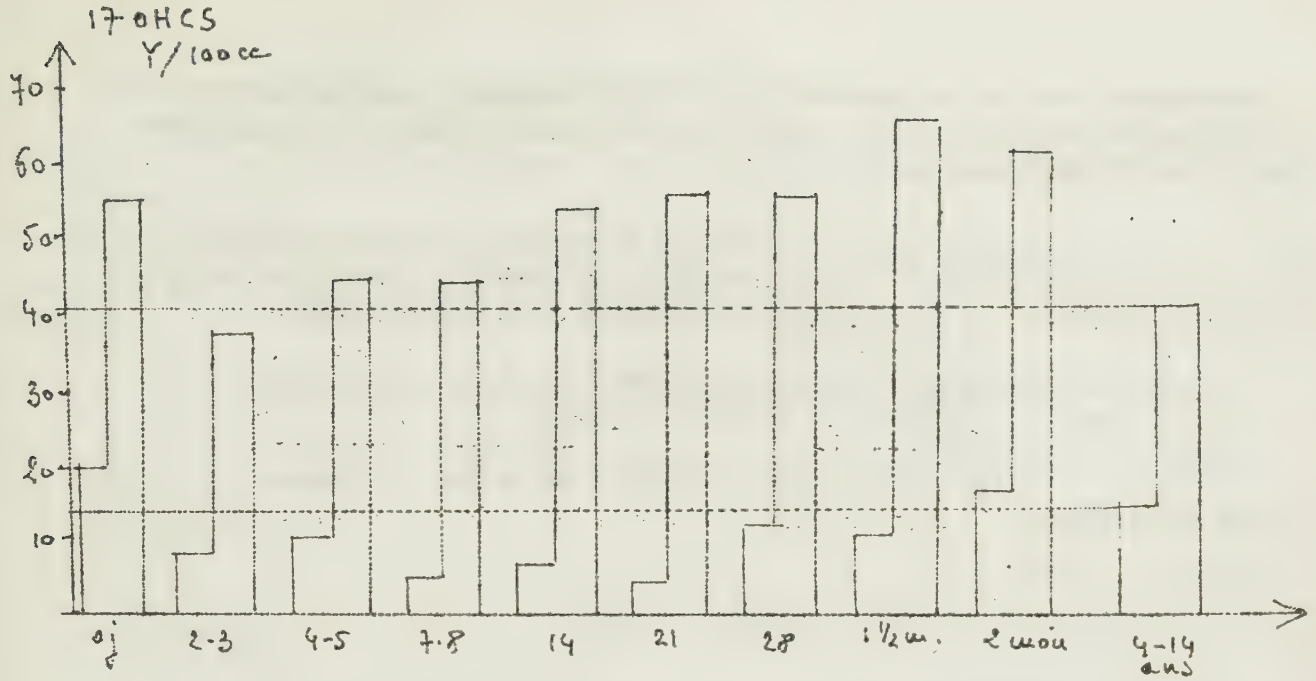
A - Technique de l'épreuve.

Après une première prise de sang, on injecte rapidement par voie intraveineuse, 10 milligrammes d'A.C.T.H. par mètre carré de surface corporelle ; une 2ème prise de sang est effectuée I heure et demi après .

Chez 32 témoins, âgés de 4 à 14 ans, les taux des formes libres passent de 13,94 à 40,04 microgrammes pour 100 cc de plasma, et celui des glycuroconjugués de 9,45 à 19,94 microgrammes .

B - Les résultats

Cette épreuve a été réalisée chez 99 enfants âgés de 0h à 2 mois:



17 OH CS du plasma avant et après A.C.T.H.

L'élévation des corticoides du plasma est constante chez tous les sujets étudiés dès les 90 premières minutes de la vie. Les chiffres moyens obtenus sont statistiquement comparables à ceux observés chez les témoins .

L'augmentation de la concentration plasmatique des corticostéroides après A.C.T.H., est nettement plus importante à partir du 14 ème et surtout du 42 ème jour de la vie : en effet, dans 26 épreuves réalisées entre l'âge de 1 1/2 et 2 mois on obtient une moyenne de 60,13 Y s'opposant à celle de 40 Y observée chez les témoins .

Les réponses à l'A.C.T.H. au cours de la première semaine observées par divers auteurs sont assez concordantes :

Lors des dosages urinaires on observe souvent pas d'augmentation de l'élimination des stéroides . Mais ces dosages sont sujetsà caution à cause des modifications du métabolisme .

Les dosages sanguins sont plus valables. Seuls, ULSTROM & Coll (45-257) ne trouvent pas d'augmentation des 17-OH-CS plasmatiques sous A.C.T.H. chez les enfants de moins d'une semaine. Tous les autres auteurs trouvent une bonne réponse à L'ACTH . Les résultats des 1er auteurs& utilisant la chute des éosinophiles comme test de réponse à l'A.C.T.H. sont moins constants. Mais il s'agit d'une appréciation indirecte et d'autres facteurs peuvent entrer en jeu .

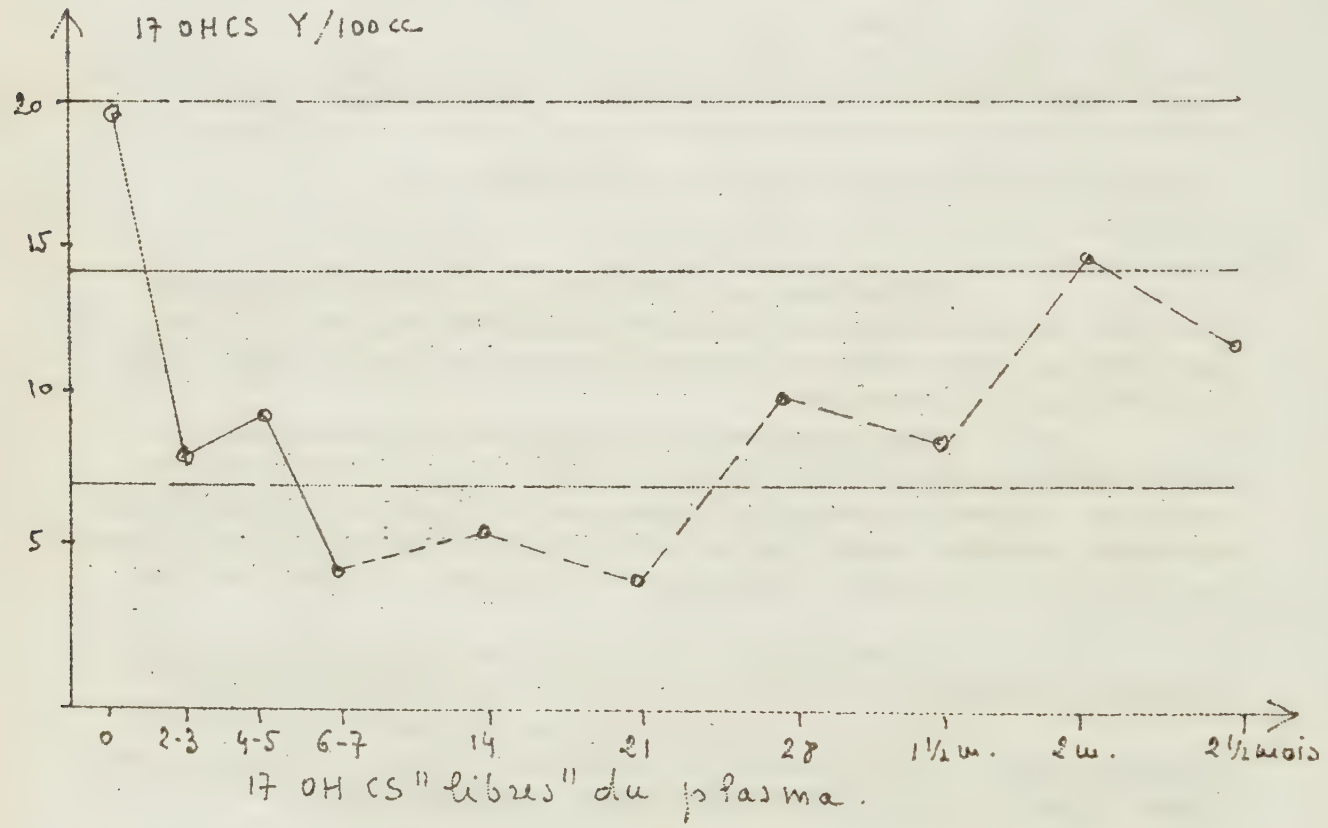
Les résultats observés ici sont dans la ligne de ceux des autres auteurs. Actuellement on semble éliminer une insuffisance

corticosurrénale vraie pendant la première semaine, pour admettre une insuffisance purement fonctionnelle due à une stimulation (inadéquate par l'A.C.T.H. endogène .

Entre I I/2 et 2 mois la surrénale semble présenter une hypersensibilité à l'A.C.T.H. A cet âge, le cortex adulte est en voie de croissance rapide, avec une zône fasciculée bien différenciée .

2° - La courbe de 17-OH-CS "libres du plasma"

Elle a été réalisée d'après les valeurs obtenues chez 129 enfants .



17 OH CS "libres" du plasma.

Les taux élevés du plasma du cordon est d'origine maternelle. Après le Ier jour les valeurs moyennes s'effondrent rapidement avec un léger ressaut du 2ème au 5ème jour que nous interprétons comme du à l'interférence sur la réaction colorée terminale, de la bilirubinémie normalement élevée à cet âge . La courbe atteint son point le plus bas au 7ème jour avec 3,9 Y/100 cc de plasma. La concentration moyenne des corticostéroides libres du plasma dans 37 dosages effectués entre le 7ème et le 21ème jour est de 4,25 + 4,6 Y/100 cc, cette valeur est nettement basse et peut être considérée statistiquement comme très différente du taux moyen obtenu chez les témoins .

La courbe s'élève ensuite entre le 21 ème et le 28 ème jour. On peut donc conclure que le retour à des valeurs normales du taux moyen des 17-OH-CS libres du plasma s'éffectue entre la 4 ème et la 6 ème semaine de vie .

Les facteurs possibles d'une augmentation de la concentration plasmatique des 17-OH-CS sont :

une augmentation de la sécrétion
une diminution du volume apparent de distribution
un ralentissement du catabolisme
une augmentation de la quantité de protéine fixant les corticoides .

3° - Les 17-OH-CS " libres" avant et après oestrogènes

Les oestrogènes font monter les formes "libres" du plasma en augmentant la quantité de C.B.G. ou transcortine et son aptitude à fixer les corticoides .

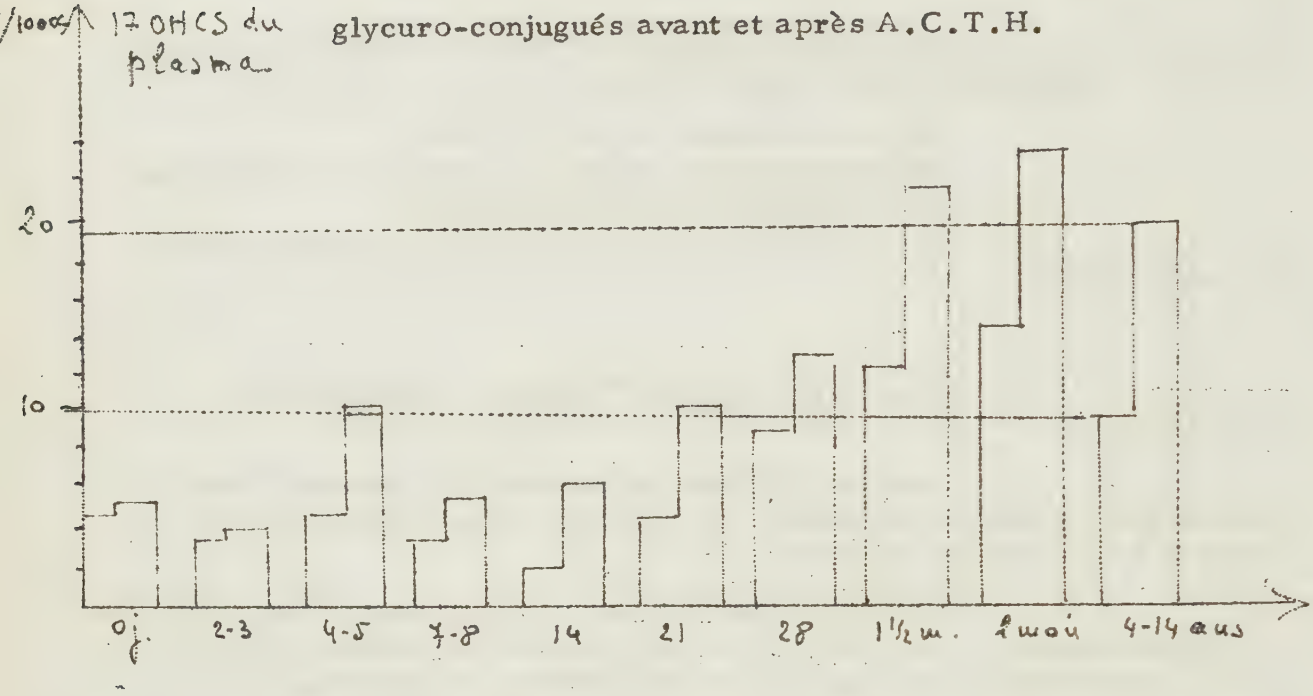
Chez 16 enfants agées de 4 à 14 ans, l'administration d'éthinyl-oestradiol pendant 7 jours entraîne une importante élévation de la concentration moyenne des 17-OH-CS libres du plasma. (15,6 Y à 36,2 Y/100 cc) Nous avons repris cette épreuve dans 5 séries de 6 enfants agés successivement de 1,4,6,8, et 13 semaines. Dans aucun cas, l'administration d'oestrogènes pendant 7 jours ne s'est accompagnéd'une élévation du taux moyen des corticoides plasmatiques comparables à celle obtenue chez des enfants plus âgés . La différence observée entre le 21ème et le 28ème jour est en fait strictement la même que celle obtenue chez les témoins non traités .

Il n'y aurait donc à cet âge, que peu de transcortine encore dans le sang. Mais il faudrait des dosages directs de la transcortine pour l'affirmer avec certitude .

On peut remarquer à ce sujet, que si il y a peu de transcortine, des taux de 17-OH-CS plasmatiques faibles sont compatibles avec une quantité de composé F diffusible proportionnellement aussi importante que chez l'adulte . Ce serait alors un argument encore contre une insuffisance surrénale des premiers jours de la vie .

4° - Les anomalies du métabolisme

a) La maturation des phénomènes de glycuroconjugaison



Il semble que l'on puisse considérer la maturation des phénomènes de glycuro-conjugaison comme passant par 3 étapes .

- Lors des 3 premiers jours de la vie, la glycuro-conjugaison est faible, le taux des corticostéroides conjugués ne s'élève pas près A.C.T.H.

- Du 4ème au 8ème jour, le taux de base des formes conjuguées reste encore nettement insuffisant, quoique se corrigeant progressivement. Mais on remarque constamment l'élévation de cette concentration 90 minutes après l'A.C.T.H.

- A la 6ème semaine, les chiffres obtenue dans 19 épreuves sont comparables observés chez les enfants plus âgés .

- Il semble donc d'après ces données que l'on puisse considérer que les phénomènes de glycuro-conjugaison des corticostéroides immatures à la naissance, sont pratiquement normaux au 42 ème jour de la vie .

Cependant, le taux de base des glycuroconjugués plasmatiques de la 6ème à la 10ème semaine est en moyenne dans 26 cas de 13,35 $\pm$ 3,55 microgrammes pour 100 cc . Il est statistiquement plus élevé que celui observé chez les témoins (9,45 $\pm$ 4,94). Par contre, pour la même période la concentration des formes libres peut être considérée comme normale (10,82 microgrammes pour 100 cc) . Nous pensons que cette particularité doit être interprêtée comme résultant de l'immaturité des fonctions rénales d'élimination non encore corrigée à cet âge .

b) - L'élimination urinaire

L'élimination du 4-C-14 cortisol est très ralentie chez le nouveau-né de 2 jours, 60% de la dose est éliminé en 48 h; par contre elle est beaucoup plus rapide à 2 mois et demi (62 % en 24 heures), quoique encore différente que celle obtenue chez le sujet plus âgé (81% en 24 heures) .

c) - La comparaison des diverses fractions urinaires d'élimination dans les 3 groupes fait ressortir les faits suivants :
La proportion des formes libres est anormalement élevée chez les nouveau-nés (14,5 %) , elle est normale à 2 mois et demi (2,3%). Il en est de même pour les fractions extraites à l'ether à pH 1 après hydrolyse chlorhydrique. Par contre, si la fraction glycuro-conjuguée est très basse chez le nouveau-né (18%) , elle n'est pas encore normalisée chez l'enfant de 2 mois et demi (28%) en comparaison des chiffres obtenus chez le sujet plus âgé. (46%) .

Ainsi donc, il existe, lors des premiers jours de la vie, des modification profondes des fractions d'élimination urinaire des stéroides. Elles se corrigent pour la plupart à 2 mois et demi, bien que ni le pourcentage de la dose éliminée en 24 heures, ni la fraction glycuco-conjuguée n'aient atteint les valeurs moyennes observées plus tard .

en %	adulte	nouveau-né	à 2mois I/2
F. libres	2 - 4	14,5	2,3
F. glycuro-conjuguées	45 - 55	18	28
F. extraites à pH 1	8 - 10	19	6,2
F. extraites par ébullition avec acide fort	4 - 5	7,3	3,4
% de la dose injectée éliminé	80/24h	60/48h	62/24 h.

5° - La sécrétion de cortisol de 24 heures

Elle est légèrement plus importante à la naissance (1,8 à 5,5 mg. moyenne de 3,7 mg/24 h.) qu'à 10 semaines (2,42 et 3,35 mg/24 h.). Nous pensons que cette différence reflète l'agression que représente l'accouchement et l'élimination de la faible fraction de cortisol provenant de la mère. Les chiffres rapportés à une valeur corporelle de 1,5 mètre carré se situent à la limite supérieure des valeurs normales obtenues chez des sujets plus âgés .

Ici, l'élimination urinaire est trouvée nettement ralentie chez les 5 nouveau-nés étudiés (60% en 48 h.) . Ceci n'est pas observé par tous les auteurs (ULSTROM & Coll. 257 MIGEON & Coll. 140-195) . Ce dernier auteur trouve une élimination de 90 à 100 % de la dose injectée en 48 h. Le catabolisme hépatique du nouveau-né serait normal ou ralenti . Le fait est encore discuté .

L'immaturité de la glycuro-conjugaison semble admise par tous . Ici, les taux sanguins atteignent la normale vers 1 mois. L'élimination urinaire est encore inférieure à la normale vers 2 mois. Mais, à cet âge, le facteur rénal semble en jeu plus que le facteur hépatique, puisque les taux sanguins sont supérieurs à la normale.

La conjugaison des stéroides ne se normaliserait donc qu'après 30 jours au moins . Celle de l'écétanilide n'est pas normale avant 4 mois. (VEST 268-269-270)

MIGEON & Coll (140) ont mesuré la sécrétion de 24 h. chez 10 nouveau-nés de 6 h. à 12 jours. Elle est de 3,3 mg en moyenne, soit 15 mg par mètre carré. Chez 4 enfants nés par césarienne, âgés de 3 jours, elle est légèrement inférieure : 11 mg par mètre carré. 5 prématurés de 3 à 15 jours ont la même sécrétion que les enfants nés à terme .

Les valeurs concernant les enfants nés à terme sont en accord avec les valeurs notées précédemment par le même auteur (193) et celles trouvées ici .

EN CONCLUSION

On peut donc conclure de cette étude :

1°- Que l'on peut éliminer presque formellement toute insuffisance de sécrétion en cortisol par la surrénale lors des 48 premières heures de la vie .

2°- Que l'élévation progressive du taux moyen des corticoides libres et conjugués du plasma sanguin n'est pas due à une augmentation de la sécrétion surrénale.

Ces taux croissants semblent donc dus aux modifications du métabolisme qui acquiert peu à peu le caractère adulte .

- Le volume du liquide intersticiel diminue pendant les premiers jours de la vie. Ce volume correspondrait au volume apparent de distribution du composé F, mais ceci n'est pas prouvé. On ne peut donc pas encore apprécier un rôle éventuel de ce facteur.

- La rapidité du catabolisme ne serait pas encore normale après 2 mois de vie. Elle semble cependant aller en augmentant pendant le cours des premières semaines de la vie. Ce facteur ne peut donc pas expliquer l'élévation des formes libres des 17-OH-CS .

- Il semble donc que l'on puisse attribuer cette élévation à une augmentation de la quantité de transcortine plasmatique, pour une part au moins. En effet, le taux des 17-OH-CS est revenu à la normale à 1 mois et demi dans le sang, et les enfants ne répondent pas encore aux oestrogènes à 13 semaines. Ce facteur n'est sans doute pas seul en jeu .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

CONCLUSIONS

Physiologie de la glande surrénale du nouveau-né .

Depuis longtemps sont connuesles particularités du développement de la glande surrénale chez le foetus et le nouveau-né de diverses espèces .

Chez l'homme, cette glande est proportionnellement beaucoup plus importante chez le foetus que chez l'adulte. Histologiquement, elle est formée de 80% par un tissu spécial dit " zone foetale" qui disparaitra totalement à partir de la naissance pour être remplacé par le tissu neuf qui formera une glande semblable à celle de l'adulte .

Divers facteurs ont été proposés pour expliquer ce type inhabituel de développement : C G, L H, G H , A.C.T.H. oestrogènes etc ... Le rôle de chacun d'eux est fortement discuté, mais l'on semble actuellement accorder un rôle prépondérant , sinon exclusif, à l'A.C.T.H d'origine foetale .

De telles modifications devraient s'accompagner de modifications parallèles de l'activité de la glande, si elle est établie in utéro. Une sécrétion semble effectivement exister chez le foetus, mais qualitativement différente de celle de l'adulte . A la suite de travaux expérimentaux on a pu attribuer un rôle physiologique à ces sécrétions (dépôt de glycogène dans le foie etc ...)

Il faut tenir compte aussi du rôle de la mère et du placenta dans l'environnement hormonal du foetus. Le métabolisme des stéroides de la mère est profondément modifié, probablement sous l'influence des oestrogènes. Le placenta, outre son rôle de filtration sélective, présente une activité importante dans les domaines de la sécrétion (C G, oestrogènes, progestérone) et du catabolisme (dans toutes les classes de stéroides) .

Les profonds bouleversements qui accompagnent la naissance retentissent sur la stéroidogénèse : les sécrétions sont modifiées, tant quantitativement que qualitativement, soulevant le problème d'une insuffisance cortico-surrénale des premières semaines de la vie.

On admettrait actuellement une insuffisance purement fonctionnelle et très relative .

Quant au catabolisme hépatique, une évolution s'étendant sur plusieurs semaines l'amène à passer progressivement du type foetal au type adulte . Ce facteur hépatique semble expliquer la plupart des particularités constatées par les dosages sanguins et urinaires .

Les causes, le mécanisme et la signification de ces modifications ont fait l'objet de nombreux travaux, mais l'on en est encore aux hypothèses .

D'après nos travaux personnels dans ce domaine, la sécrétion surrénale du nouveau-né semble satisfaisante, et les modifications constatées attribuables en partie au catabolisme hépatique et surtout à l'immaturité de la protéine spécifiquement chargée du transport des gluco-corticoides dans le sang .

VU : LE DOYEN
H. HERMANN

LE PRESIDENT de la THESE
Monsieur le Professeur BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 9 Juin 1962

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AITKEN E, PREEDY J.R.K, ETON B, SHORT R.V,
Oestrogen and progestérone levels in foetal and maternal plasma at parturition. - LANCET. 2, 1 096, 1958.

- 2 - APPLEBY J.I, NORYMBERSKI J.K,
The urinary excrétion of 17 hydroxycorticostéroids in human pregnancy . - J. ENDOCRIN. 15, 310, 1957.

- 3 - ASSALI N.S, GARST J.B., VOSKIAN J,
Bloed levels of 17 hydroxycorticostéroids in normal and toxemic pregnancies. - J. of LABORATORY and CLINICAL MEDECINE. 46, 385, 1955.

- 4 - BAIRD C.W., BUSH I.E,
Cortisol and cortisone content of amniotic fluid from diabetic and non diabetic women. - ACTA ENDOCRINOL. 34, 97, 1960.

- 5 - BAYLISS R.I.S, BROWNE J.C., ROUND B.P, STEINBECK A.W,
Plasma 17 hydroxycorticostéroids in pregnancy. LANCET. 268, 62, 1955.

- 6 - BEAULIEU E.E,
Corticostéroidogenèse placentaire. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. Milan - Mai 1962.

- 7 - BEAULIEU E.E,
Cité par BERTRAND: physiologie de la secrétion surrénale du nouveau-né. MEDECINE INFANTILE 66, 7, 1959.

- 8 - BEAULIEU E.E, MICHAUD G,
Métabolisme des ester-sulfates d'androstérone et d'étiocholanolone. BULL. SOC. CHIMIE BIO. 43, 885, 1961.

- 9 - BENIRSCHKE K,
Adrenals in anancephaly and hydrocéphaly. OBSTET. GYNEC. 8, 412, 1956.

- 10 - BERLINER D.L, JONES J.E., SALHANICK H.A,
The isolation of adrenal-like stéroids from the human placenta. J.B.C. 223, 1 043, 1956.

- 11 - BERTRAND J, GILLY R, LORAS B,
Free and conjugated plasma 17-hydroxycorticosteroids in the newborn during the first five days of life: effect of hydrocortisone and A.C.T.H. administration. THE HUMAN ADRENAL CORTEX. Proceedings of a conference held at the University of Glasgow. 1960, LIVINGSTONE LDT.

- 12 - BERTRAND J, GILLY R, LORAS B,
Contribution à l'étude des variations de la concentration plasmatique des formes libres et conjuguées des 17 hydroxycorticostéroïdes au moment de l'accouchement et sous l'influence des œstrogènes chez l'enfant. C.R. des séances de la Société de Biologie. 45, 813, 1961.

- 13 - BERTRAND J, GILLY R, LORAS B,
L'étude des variations de la concentration plasmatique des formes libres et conjuguées des 17-hydroxy-corti-co-stéroïdes avant et après A.C.T.H. chez le nouveau-né et lors des huit premiers jours de la vie. ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 17 , 1, 1960.

- 14 - BIERICH J.R.,
Quantitative and qualitative determination of the androgenic steroids in newborn infants. ACTA ENDOCRINOL. 24, 232, 1957.

- 15 - BIERICH J.R,

On the biological functions of the adrenal gland in the perinatal period. Presented at the IX International CONGRESS OF PEDIATRICS, MONTREAL, July, 1959.

- 16 - BIRKE G, PLANTIN L.O,
ACTA MED. SCANDINAV. 146, 184, 1953.

- 17 - BIRKE G. GEMZELL C.A, PLANTIN L.O, ROBBE H,
Plasma levelsof 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-steroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCRIN. 27, 389, 1958.

- 18 - BLIZZARD L. LIDDLE G., W, MIGEON C.J, WILKINS L,
Aldosterone excretion in virilising adrenal hyperplasia. J. CLIN. INVEST. 38 1 442, 1959.

- 19 - BLOCH E,
Dans discussion de MIGEON, ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER L.I. LDT, NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 20 - BLOCH E, BENIRSCHKE K,
Steroidogénic capacity of foetal adrenals in vitro. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX, GLASGOW, July 1960.

- 20 a - BLOCH E, BENIRSCHKE K,
synthesis in vitro of steroids by human fetal adrenal gland slices. J. BIOL. CHEM. 234, 1 085, 1959.

- 21 - BLOCH E, BENIRSCHKE K, and DORFMAN R.I,
The presence of Δ 4 androstene-3 - 17-dione in pre-natal and post-natal human adrenal glands. J. CLIN. ENDOCR. 15, 379, 1955.

- 22 - BLOCH E, BENIRSCHKE K, and ROSENBERG E,
C_{19} steroids, 17-hydroxy-corticosterone, and a sodium retaining factor in human fetal adrenal glands. ENDOCRINOLOGY. 58, 626, 1956.

- 23 - BOGIN M. GOTTFRIED S.R, LEVICKY N.V.
Effect of corticotropin an activity of adrenal cortex of newborn boys. AMA. AMER. J. OF DIS. CHILDR. 89, 599, 1955.

- 24 - BOLANDE R.P.
Adrenal changes in post-term infants and the placental dysfunction syndrome. AM. J. PATH. 34, 197, 1958.

- 25 - BONGIOVANNI A.M, EBERLEIN W.R.
The renal clearance of neutral 17 KS in man. CLIN. ENDOCR. AND METABOLISM. 17, 239, 1957.

- 26 - BONGIOVANNI A.M, EBERLEIN W.R, WESTPHAL M, and BOGGS T.
Prolonged turnover Rate of Hydrocortisone in the Newborn Infant. J. CLIN. ENDOCRINOL & METAB. 18, 1 127, 1958.

- 27 - BRODEUR
Dans discussion de GARDNER. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER L.I. ldt, NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 28 - BROWN A.K, ZUELZER W.W, BURNETT H.H.
Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. J.C.I. 37, 332, 1958.

- 29 - BROWN A.K, ZUELZER W.W, BOLLET A.J.
Further studies in glucuronide conjugation in the newborn. AMA. J. DIS. CHILD. 96, 487, 1958.

- 30 - BUSH I.E.
Chemical and biological factors in the action of steroid hormones. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 31 - GAGNAZZO G, MISURALE F, ROS A.R, MONTESSORI G.
Analisi cromatografica degli steroidi pregnano-derivati negli estratti di placenta umana. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, May 1962.

- 32 - CARLETTI B, BRUNELLI L.
L'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi nei neonate in 4 giornata di vita. MINERVA PED. 9, 424, 1957.

- 33 - CARR I. A.
Electron microscopy of the adrenal cortex in man. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW. July 1960.

- 34 - CASSMER O.
La production hormonale du placenta humain isolé. Etude sur le rôle du foetus dans les fonctions endocrines du placenta. ACTA ENDOCRINOL. suppl. 45. 1-82, 1959.

- 35 - CHANG E, DAO T.L.
Adrenal oestrogens. 1.conversion of 4-C-14 cortisol acetate to 11 oxygenated œstrogens in women. J.C.E.M. 21. 625, 1961.

- 36 - CHEYMOL J, JAMAIN B, HENRY R, THEVENET M, JOLISSAINT J.
Etude du fractionnement des 17 CS urinaires neutres au cours de la grossesse. Son intérêt comme moyen de détermination du sexe foetal. PATH. & BIOL. 6. 15, 1958.

- 37 - CHOW B, OKUDA K.
Passage des vitamines de la mère au fœtus. J. A M A. 172. 422, 1960.

- 38 - CLAYTON G. W, BIONGIOVANNI A.M, PAPADATOS C.
Preliminary investigations into the nature of neutral 17 KS in human plasma. J.C.E.M. 15. 693, 1955.

- 39 - COHEN A.
Action de la corticostimuline sur la teneur en acide ascorbique des surrénales fœtales du Rat. C.R. SOC. BIOL. 152, 1 678, 1958.

- 40 - COHEN A.
Influence de la décapitation du fœtus de Rat sur la teneur en acide ascorbique de ses surrénales. Action de la corticostimuline. C.R. ACAD. des SCIENCES. 246, 1 917, 1958.

- 41 - COHEN A.
Teneur en acide ascorbique des surrénales d'embryons de rats décapités à différents stades de la gestation. C.R. ACAD. des SCIENCES. 249, 2 845, 1959.

- 42 - COHEN A.
Poids des surrénales du fœtus de Rat décapité injecté d'hydrocortisone ou de corticostimuline à divers stades du développement. C.R. SOC. BIOL. 154, 1 396, 1960.

- 43 - COLLE E, ULSTROM R.A.
Urinary steroid excretion patterns in the neonatal period. A.M.A. J. DIS. CHILD. 96, 511, 1958.

- 44 - COLLE E., ULSTROM R.A.
Urinary excretion of corticostéroids in infants: the response to surgery and corticotropin (A.C.T.H.) A.M.A. J. DIS. CHILD. 98, 574, 1959.

- 45 - COLLE E, ULSTROM R.A, BURLEY J, GUNVILLE R.
Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. III urinary excretion of 17-OH-CS following major surgery and stimulation with A.C.T.H. J. of CLIN. ENDOCR. AND METABOLISM. 20, 1 215, 1960.

- 46 - COPE C.L, BLACK E.
The production rate of cortisol in man. BRITISH MEDICAL Journal, 3, 1 022, 1958.

- 47 - COPE C.L, BLACK E.
Hydrocortisone production in late pregnancy. J. OBSTET. GYNEC. BRIT. EMP. 66, 404, 1959.

- 48 - COQUOIN-CARNOT M, HANON F, PIGNARD P.
Revue générale des travaux et publications. GYN. OBST. 1960.

- 49 - CRANNY R.L, CRANNY C.L.
The urinary excretion of PORTER & SILBER chromogens by premature infants. A.M.A. J. DIS. CHILD. 95, 401, 1958.

- 50 - CRANNY R.L, CRANNY C.L.
The urinary excretion of 17 hydroxycorticostéroids by premature infants. A.M.A. J. DIS. CHILDR. 99, 344, 1960.

- 51 - CRANNY R.L, KIRSCHVINK J.F, KELLEY V.C.
The half-life of hydrocortisone in normal newborn infants. A.M.A. J. DIS. CHILD. 99, 437, 1960.

- 52 - CRISTY N.P, WALLACE E.Z, CORDON W.E.L, JALLER J.W.
On the rate of hydrocortisone clearance from plasma in pregnant women and in patients with laennec's cirrhosis. J. of CLIN. INVEST. 38, 299, 1959.

- 53 - CRISTY N.P.
Cité par BERTRAND: physiologie de la secrétion surrénale du nouveau-né. MEDECINE INFANTILE 66, 7, 1959.

- 54 - CURRIE A.R, DAVIES B.M.A.
The human anterior hypophysis and corticotrophin. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX, GLASGOW, July 1960.

- 55 - DANCIS J, LEVITZ M, MONEY W.L.
The transfer of œstrogens and carbohydrates across guinea pig placenta using an in vivo perfusion technique A.M.A. J. DIS. CHILD. 96, 513, 1958.

- 56 - DAUGHADAY W.H.
Corticostéroid binding by a plasma alphaglobulin. J. of CLIN. INVEST. 36, 881, 1957.

- 57 - DAUGHADAY W.H.
Binding of corticosteroids by plasma proteins. V corticosteroid-binding globulin activity in Normal Human being and in certain disease states. A.M.A. ARCH. INT. MED. 101, 286, 1958.

- 58 - DAVIS M.E, PLOTZ E.J.
Hormonal inter-relationship between maternal adrenal, placental and fetal adrenal functions. Obstet. Gynec. Survey. 11, 1, 1956.

- 59 - DAVIS M.E, PLOTZ E.J, LEROY G.V, GOULD G.S, WERBIN H.
Hormones in reproduction. AM. J. OBST. & GYNEC. 72, 740, 1956.

- 60 - DEANE H.
Histophysiology of the adrenal cortex in fetal and prepuberal rats, with comments on the carbonyl reactivity of the cortical lipid dreplets. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER L.I. ldt. NEW YORK. GRUNE & STATON, 1956.

- 61 - DE COURCY C, GRAY C.H, LUNNON J.B.
Adrenal cortical hormones in human placenta. NATURE 170, 494, 1952.

- 62 - DEVIS R.
L'élimination des corticoïdes au cours de la grossesse. Gynec. et Obst. 53, 57, 1954.

- 63 - DICZFALUSY E.
Chemical determination of œstrogens in the urine. ACTA ENDOCRINOLOGICA. Suppl. 31, 11, 1957.

- 64 - DICZFALUSY E.
Cité dans WETTSTEIN Biosynthèse des hormones stéroïdes. EXPERIENTIA 17, 329, 1961.

- 65 - DICZFALUSY E, MAGNUSSON A.M.
Tissue concentration of œstrone œstradiol -17 β and œstriol in the human fœtus. ACTA ENDOCRIN. 28, 169, 1958.

- 66 - DICZFALUSY E.
In vivo metabolism of œstriol by the human placenta. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS - MILAN, mai 1962.

- 67 - DICZFALUSY E, MENINI E, TILLINGER D.G, WESTMAN A.
Studies on œstrogen metabolism in newborn boys. III faecal excretion of œstrogen during the first few days of life. ACTA ENDOCRIN. 30, 539, 1959.

- 68 - DICZFALUSY E, TILLINGER K.G, WESTMAN A.
Studies on œstrogen metabolism in new-born boys. II A study of metabolism of Exogeneous Oestradiol-17 β . ACTA ENDOCRIN. 26, 313, 1957.

- 69 - DICZFALUSY E, TILLINGER K.G, WESTMAN A.
Studies on œstrogen metabolism in new-born boys. I excretion of œstrone, œstradiol-17 β and œstriol during the first few days of life. ACTA ENDOCRIN. 26, 303, 1957.

- 70 - DINGEMANSE E.
Cité par BIRKE & Coll. Plasma levels of 17 - hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-stéroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCRIN. 27, 389, 1958.

- 71 - DIGEORGE A.M, AREY J.B, BONGIOVANNI A.M.
Plasma 17-ketosteroids in an anencephalic infant. J. CLIN. ENDOCRIN. METAB., 16, 1 281, 1956.

- 72 - DOBRINER K, LIEBERMAN S.
Cités par BIRKE & Coll. Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-stéroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCRIN. 27, 389, 1958.

- 73 - DOE R.P, ZINNEMAN H.N, FLINK E.B, ULSTROM R.A.
Signifieance of the concentration of non protein bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy and during œstrogen thérapy, J. of CLIN. ENDOCR. and METAB. 20, 1 484, 1960.

- 74 - DORFMAN R.I.
Neutral steroid hormone metabolites. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH. 9, 5, 1954.

- 75 - DORFMAN R.I.
Dans discussion MIGEON C.J. Dehydroepiandrosterone and androsterone in maternal and cord plasma. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER Ldt NEW YORK. GRUNE & STATTON, 1956.

- 76 - DORFMAN R.I.
Cité par WETTSTEIN Biosynthèse des hormones stéroïdes EXPERIENTIA 17, 329, 1961.

- 77 - DORFMAN R.I.
Metabolism of androgens. BIOCHEMISTRY OF STEROIDS. MOSETTIG ldt. PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY - VIENNA, 1958.

- 78 - DORFMAN R.I.
Androgen biosynthesis in adrenal tumours. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX - GLASGOW, Juillet 1960.

- 79 - DUTTON G.J.
Glucuronide synthesis in fetal liver and other tissues. BIOCHEM. J. 71, 141, 1959.

- 80 - EAGLE J.F.
Dehydroepiandrosterone and similar substances in urine of premature infants. PROCEED. SOC. EXP. BIOL. MED. 81, 571, 1952.

- 81 - EAGLE J.F.
Dans discussion ULSTROM. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt NEW YORK. GRUNE & STATTON, 1956.

- 82 - EAGLE J.F, WOLFSON W.Q.
Human corticostérone metabolism. IV - probable prédominance of corticostérone in the adrenocortical secretion of premature infants. J. LAB. and CLIN. MED. 43, 831, 1954.

- 83 - ELY R.S, HUGUES E.R.
Corticosteroid secretion and metabolism: infants, children and adults. A M A J. DIS. CHILD. 93, 23, 1957.

- 84 - ENGEL L.L.
Oestrogen biosynthesis. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX - GLASGOW, July 1960.

- 85 - FARRELL G.L.
Adrenoglomerulotropic hormone. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX - GLASGOW, July 1960.

- 86 - FLEXNER WILDE PROCTOR.
Estimation de l'eau extracellulaire et l'eau totale du corps chez les nouveau-nés par le Na radioactif et l'oxyde de deutérium. J. of PEDIATRICS, 30, 413, 1947.

- 87 - FORBES T.R.
Apparent secretion of progesterone by human an goat fetuses. ENDOCRINOLOGY, 56, 699, 1955.

- 88 - FRANTZ A.G, KATZ E, JAILER J.W.
6 beta Hydroxycortisol : high levels in human urine in pregnancy and toxemia. PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. 105, 41, 1960.

- 89 - FRIIS-HANSEN B.
Changes in body water compartments during growth. ACTA PAEDIATRICA 46, Suppl. 110, 1957.

- 90 - FUKUSHIMA D.K, BRADLOW H.L, HELMAN L, ZUMOFF B, GALLAGHER T.F.
Metabolic transformation of hydrocortisone 4 C I4 in normal men. J. of BIOLOGICAL CHEMISTRY. 235, 2 246, 1960.

- 91 - GARST J.N, ASSALI M.S.
Activité corticosurrénale et utilisation du cortisol au cours de grossesses normales et toxémiques. PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 92, 815, 1956.

- 92 - GAIRDNER D, MARKS J, ROSCOE J.D, BRETTELL R.O.
The fluid shift from the vascular compartment immediatly after birth. ARCH. DIS. CHILD. 33, 489, 1958.

- 93 - GARDNER L.I.
Plasma neutral 17 -ketostéroids in pregnancy. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 94 - GARDNER L.I.
Adrenocortical metabolism of the fetus, infant and child. PEDIATRICS 17, 897, 1956.

- 95 - GEMZELL C.A, HEIJKENSKJOLD F, STROM L.
A method for demonstrating growth hormone activity in human plasma. J. of CLIN. ENDOCR. and MET. 15, 537, 1955.

- 96 - GEMZELL C.A.
Blood levels 17-hydroxycorticosteroids in normal pregnancy. J. of CLIN. ENDOCR. MET. 13, 898, 1953.

- 97 - GOLD J.J.
Blood corticoids : their measurement and significance J. of CLIN. ENDOCR. MET. 17, 296, 1957.

- 98 - GRANIRER
Cité par LUNDIN P.M, HOLMDAHL S.
Corticotrophic activity of human placenta. ACTA ENDOCR. 26, 388, 1957.

- 99 - GRANT J.K, FORREST AP. M, SYMINGTON T.
The secretion of cortisol and corticosterone by the human adrenal cortex. ACTA ENDOCR. 26, 195, 1957.

- 100 - GRAY C.
Excrétion des hormones chez la femme diabétique. ANN. d'ENDOCRINOL. 15, 22, 1954.

- 101 - GREENBERG R.E, GARDNER L.I.
Comparison of the in vitro metabolism of tetrahydrocortisone in the fetal newborn pregnant and non pregnant adult rat liver. A M A J. DIS. CNIL. 98, 670, 1959.

- 102 - GREENBERG R.E, GARDNER L.I.
Comparison of the in vitro metabolism of tetrahydrocortisone in the lever of the fetal newborn pregnant and non pregnant adult rat. PEDIATRICS 25, 781, 1960.

- 103 - GREENBERG R.E, HARDNER L.I, LIPFERT A.A.
Studies on glucuronide conjugation and diurnal variation of urinary 17-Hydroxycorticosteroids in the neonatal period. A M A J. DIS. CHIL. 96, 520, 1958.

- 104 - GRODSKY G.M, CARBONE J.V, FANSKA R.
Enzymatic defect in metabolism of bilirubin in fetal and newborn rat. PROCEED. SOC. EXP. BIOL . MED. 97, 291, 1958.

- 105 - GROSS F.
Interrelationship of renal and adrenal hormones. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, may 1962.

- 106 - GROSSER B.I, BERLINER D.L, DOUGHERTY F.F.
The extrahepatic metabolism of corticosterone 4-C-14 and pregnane 3 α 17 α diol 11-20 dione 4-C-14. FED. PROC. 18, 61, 1959.

- 107 - GRUMBACH M.M.
Dans discussion GREENBERG R.E, GARDNER L.I.
Comparison of the in vitro metabolism of tetrahydrocortisone in the fetal newborn pregnant and non pregnant adult rat liver. A M A J. DIS. CHIL. 98, 670, 1959.

- 108 - GRUMBACH M.M, DUCHARME J.R, MORISHIMA A.
The metabolism of hydrocortisone and its metabolites in premature and newborn infants; evidence for defective degradation and impaired hydrolysis of steroid ester. A M A J. DIS. CHILD. 98, 672, 1959.

- 109 - HAYANO M; SABA N, DORMAN R.I, HECHTER O.
Some aspects of the biogenesis of adrenal steroid hormones. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH 12, 79, 1956.

- 110 - HAYNES & BERTHET
Cité par WETTSTEIN A, BIOSYNTHESE des hormones stéroïdes EXPERIENTIA 17, 329, 1961.

- 111 - HEARD R.D.H, BLIGH E.G, CANN M.C, JELLINCK P.H, O'DONNELL V.J. RAO B.G, WEBB J.L, REC. PROGR. HORMONE RES. 12, 45, 1956.

- 112 - HECHTER O.
Cité par PINCUS G. Récent developments in the study of adrenal cortical steroid biogenesis. BIOCHEMISTRY OF STEROIDS.PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY. VIENNA. 1958.

- 113 - HERMANN W.L, SCHINDL I.K, BONDY P.K.
Effect of Estrogen on Steroid Levels in Plasma and Urine. PROC. OF THE SOC. EXP. BIOL. AND MED. 103, 103, 1960.

- 114 - HILLMAN D.A, STACHENKO J, GIROUD C.J.
In vitro studies of the human newborn adrenal cortex. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 115 - HILLS A.G, VENNING E.H, DOHAN F.C, WEBSTER G.D, RICHARDSON EM
Pregnancy and adrenocortical function : endocrine studies of pregnancy occuring in two adrenal dificient women. JOURN. CLIN. INVEST. 33, 1466 , 1944.

- 116 - HIRSCH H.S, BERLIN ER D.L, SAMUELS L.T.
Excretion of steroides by the newborn infant.
Arch Biochem Biophys 71 91, 1957

- 117 - HOET J.J, MAHIEU P, HERTOGH R, OSINSKI P.
Etude du volume apparent de distribution chez le sujet normal,obèse, ou anorexique, au moyen de cortisol marqué. ANN. d'ENDOCRIN. 23, 116, 1962.

- 118 - HOLMAN & MIGEON C.J.
A functional enzymatic deficiency of cortisol metabolism in young infants.
A M A J. DIS. CHILD. 96, 524, 1958.

- 119 - HSIA D.Y.Y, DOWBEN R.M, SHAW R, GROSSMAN A.
The inhibition of glucuronosyl-transferase by progestational agents from pregnant serum.
A M A J. DIS. CHILD. 100, 599, 1960.

- 120 - HUIS IN'T VELD L.G.
Cité par BIRKE & Coll. Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-steroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCRIN. 27, 389, 1958.

- 121 - JAILER J.W.
The maturation of the pituitary adrenal axis in the infant rat. ENDOCRINOLOGY, 46, 420, 1950.

- 123 - JAILER J.W, LONGMAN D, and CHRISTY N.P.
Studies in Cushing's syndrome. II. adrenal weight- maintaining activity in the plasma of patients with Cushing's Syndrome. J. CLIN. INVEST. 36, 1608, 1957.

- 124 - JAILER J.W.
Dans discussion MIGEON C.J. Dehydroepiandrosterone and androsterone in maternal and cord plasma. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 125 - JAILER J.W, KNOWLTON A.I.
Simulated adrenocortical activity during pregnancy in an Addisonian patient. J. CLIN. INVEST. 29, 1 430, 1950.

- 126 - JAILER J.W, WONG A.S, ENGLE E.T.
Pituitary adrenal relationship in full-term and in premature infants as evidenced by eosinophil response. J. of CLIN. ENDOCR. 9, 186, 1959.

- 127 - JAYLE M.F.
Methode de fractionnement d'hydrolyse des sulfates et glycuronosides de stéroïdes. BIOCHEMISTRY OF STEROIDS PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY. VIENNA, 1960.

- 128 - JAYLE M.F, DESGREZ P, SERPICELLI J, ROSEG J.
Dosage des corticoïdes urinaires après hydrolyse biologique. ANN. ENDOCRIN. 14, 877, 1933.

- 129 - JOHNSON R.H, HAINES W.J.
Extraction of adrenal cortex hormone activity from placental tissue. NATURE. 116, 456, 1952.

- 130 - JONES C.I.
Cité par NICHOLS: Levels of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in maternal and cord plasma in term anencephaly. J. of CLIN. ENDOCR. AND METAB. 18, 444, 1958.

- 131 - JOST A.
La physiologie de l'hypophyse foetale. BIOLOG. MED. 40, 205, 1951.

- 132 - JOST A.
The role of fetal hormones in prenatal development. THE HARVEY LECTURES, 55, 201, 1961.

- 133 - JOST A, COHEN A, JACQUOT R.
The pituitary control of the foetal adrenal cortex. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 134 - KAEZ F.H, LIPMAN M.M, FRANTZ A.G, JAILER J.W.
The physiologic signifieance of 6 β OH F in human corticoid metabolism. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 22, 71, 1962.

- 135 - KAWAHARA H.
Studies on the adrenocortical function in obstetrics and gynecology. WORLD OBST. & GYNEC. 9, 1289, 1957.

- 136 - KELLEY V.C.
Blood A.C.T.H. and 17-hydrowycorticosteroids in children: with special reference to rheumatic fever. ADR. FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt. NEW YORK GRUNE & STATTON, 1956.

- 137 - KELLEY V.C.
Dans discussion d'ULSTROM A.R. Chromatographic studies of urinary steroids in term and premature infants. ADRENAL function in infants and children. GARDNER ldt. NEW YORK GRUNE & STATTON, 1956.

- 138 - KELLEY V.C.
Cité par BERTRAND. Physiologie de la secrétion cortico-surrénale du nouveau-né. MEDECINE INFANTILE, 66, 7,1959.

- 139 - KELLIE & SMITH
Renal clearance of 17 KS conjugates found in human peripheral Plasma. BIOCHEM. J. 66, 490, 1957.

- 140 - KENNY F.M, MALVAUX P, MIGEON, C.J.
Cortisol production in newborn and infants. SOC. FOR PEDIATRIC RESEARCH, 1962.

- 141 - KINSELLA R.A, FRANCIS F.E.
Steroid hormonal metabolites of meconium. J. of CLIN. INVEST., 34, 945, 1955.

- 142 - KLEIN R.
Some aspects of adrenal physiology in the newborn period and in early infancy. PROCED. SECOND CLINICAL A.C.T.H. CONFERENCE. J.R. MOTE ïdt NEW YORK , 1, 1951.

- 143 - KLEIN R.
Neonatal adrenal physiology. THE PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA. 1, 321, 1954.

- 144 - KLEIN R, FORTUNATO J, BYERS C, TAYLOR P.
The nature and action of adrenal corticoids in the newborn preliminary report (abstract). PROC. COMBINED AMERICAN. BRITISH AN CANADIAN PEDIAT. SOC. QUEBEC, June 1955.

- 145 - KLEIN R.
Evidence for and against the existence of a salt-losing hormone. J. of PEDIATRICS, 57, 452, 1960.

- 146 - KLEIN R, FORTUNATO J, PAPADATOS C.
Free blood corticoids in the newborn infant. J. of CLIN. INVEST. 33, 35, 1954.

- 147 - KLEIN R, FORTUNATO J, LARON Z, PAPADATOS C.
The occurence fo 3 α 21 di OH pregnane 11 20 dione (THA) in the serum of children. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 17, 256, 1957.

- 148 - KLEIN R. HANSON J.
Adrenocortical function in the newborn infant as mesured by adrenocorticotropic hormone eosinophil response. PEDIATRICS, 6, 192, 1950.

- 149 - KLEIN R. ROVANEC
Serum corticoid response to A.C.T.H. in infants age three days. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt NEW YORK GRUNE & STATTON, 1956.

- 150 - KLEIN R, TAYLOR P, PAPADATOS C, LARON C, KEELE D, FORTUNATO J, BYERS C, BILLINGS C.
Sodium losing material in human urine. PROC. SOC. EXPER. BIOL. & MED. 98, 863, 1958.

- 151 - KRETCHMER N.
Enzymatic patterns during development: an approach to a biochemical definition of immaturity. PEDIATRICS 23, 606, 1959.

- 152 - LAIDLAW J.C, COHEN M, GORNALL A.G.
Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy. J. of CLIN. ENDOCR. 18, 222, 1958.

- 153 - LANMAN J.T.
The foetal zone of the adrenal gland. MEDICINE, 32, 389, 1953.

- 154 - LANMAN J.T.
Function of adrenal cortex in pregnature infants. I.infants without recognied desease. PEDIATRICS, 11, 120, 1953.

- 155 - LANMAN J.T.
Adrenal function in premature infants II. A.C.T.H. treated infants and infants born of toxemic mothers. PEDIATRICS, 12, 62, 1953.

- 156 - LANMAN J.T.
The adrenal fetal zone: its occurence in primates and a possible relationship to chorionic gonadotropin. ENDOCRINOL. 61, 684, 1957.

- 157 - LANMAN J.T.
An interpretation of human fetal adrenal structure and function . CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 158 - LANMAN J.T.
Evidence for corticotropin (A.C.T.H.) as the cause of human fetal adrenal enlargement. A M A J. DIS. CHILD. 100, 607, 1960;

- 159 - LANMAN J.T.
The adrenal gland in the human fetus: an interpretation of its physiology and unusual developmental pattern. PEDIATRICS 27, 140, 1961.

- 160 - LANMAN J.T, DINERSTEIN J.
A human pregnancy plasma adrenotropin. Its identification as chorionic gonadotropin and its relation to fetal adrenal enlargement. A M A J. DIS. CHILD. 96, 458, 1958.

- 161 - LANMAN J.T, DINERSTEIN J.
The adrenotropic action of human pregnancy plasma. ENDOCRINOL. 64, 494, 1959.

- 162 - LANMAN J.T, SILVERMAN L.M.
In vitro steroidogenesis in the human neonatal adrenal gland, including observations on human adult and monkey adrenal glands. ENDOCRINOL. 60, 433, 1957.

- 163 - LANMAN J.T, SOLOMON S, LIND J, LIEBERMAN S.
In vitro biogenesis of steroid by human fetal adrenal. A M A J. DIS. CHILD. 94, 504, 1957.

- 164 - LELONG M, JAYLE M.F, SEBOUD S, SCHOLLER R, BORNICHE P, CANTORBE P.
Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez le nouveau-né. ANN. DE PED. 31, 1763, 1956.

- 165 - LEVITZ M, CONDON G.P, MONEY W.L, DANCIS J.
The relative transfert of æstrogens and their sulfates across the guinea pig placenta : sulfurylation of estrogens by the placenta. J. B. C. 235, 973, 1960.

- 166 - LIEBERMAN S, SOLOMON S, LANMAN J.T.
In vitro biosynthesis of steroids by fœtal adrenals. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, july 1960.

- 167 - LIN E.C.C, KNOX W.E.
Adaptation of the rat liver tyrosine, = α ketoglutarate transaminase. BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA, 26, 86, 1957.

- 168 - LIPMAN M.M, KATZ F.H, JAILER J.W.
An alternate pathway for cortisol metabolism: 6 β OH cortisol production by human tissue slices. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 22, 268, 1962.

- 169 - LITTLE B, ROSSI E.
Production of Porter-Silber réactive material by human placenta incubated in vitro. ENDOCRINOL. 61, 109, 1957.

- 170 - LORAINE J.A.
Concentration of œstrogens in pregnancy blood. COLLOQ.ENDOCRINOL. CIBA FOUND. 9, 335, 1957.

- 171 - LUETSCHER J.A. Jr.
Studies of aldosterone in relation to water and electrolyte balance in man. RECENT PROGR. HORMONE RESEARCH. 12, 175, 1956.

- 172- LUNDIN P.M, HOLMDAHL S.
Corticotrophic activity of human placenta. ACTA ENDOCR. 26, 388, 1957.

- 173 - MAC INTOSH A.
The human fetal adrenal: a morphological and histological study with comment on the problem of function. SCOTTISH MEDICAL JOURNAL. 5, 242, 1960.

- 184 - MAC KAY E, ASSALI N.S, HENLEY M.
Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids during labor of human pregnancy. PROCEED. SOC. EXP. BIOL. MED. 95, 653, 1957.

- 185 - MADSEN J, DONE A.K, ELY R.S, KELLEY V.C.
Evaluation of water-soluble hemisuccinate esters of hydrocortisone and prednisolone. A M A J. DIS. CHILD. 97, 66, 1959.

- 186 - MANER F.D, SAFFAN B.D, PREEDY J.R.K.
Further studies to fetal and maternal plasma estrogen levels in human pregnancy and their relation to urinary estrogen excretion. INTERNATION CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, May 1962.

- 187 - MARGRAF H.W, WEICHSELBAUM T.E.
Naturally occurring C-21 steroid acetates in normal human peripheral blood.
INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. Milan, May 1962.

- 188 - MARKS BANKS
Cité par LIPMAN M.M, & Coll. An alternate pathway for cortisol metabolism:6 β OH cortisol production by human tissue slices. J. of CLIN. ENDOCR. METAB., 22, 268,1962.

- 189 - MARTIN J.D, MILLS I.H.
The effects of pregnancy on adrenal steroid metabolism. CLINICAL SCIENCE 17, 137, 1958.

- 190 - MIGEON C.J.
Dehydroepiandrosterone an androsterone in maternal and cord plasma. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN GARDNER ldt, NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 191 - MIGEON C.J, TYLER F.H, MAHONEY J.P, FLORENTIN A.A, CASTLE H, BLISS E.L, SAMUELS L.T.
Diurnal variation of 17-OH-CS in plasma and urine of normal subjects, night workers and the blinds. J. of CRIN. ENDOCR. and METAB., 16, 622, 1956.

- 192 - MIGEON C.J.
Adrenocortical function an plasma 17 ketosteroids in man, CIBA FOUNDATION COLL. ENDOCRIN. 8, 141, 1955.

- 193 - MIGEON C.J.

Cortisol production and metabolism in the neonate J. of PEDIATRICS, 55, 280, 1959.

- 194 - MIGEON C.J, BERTRAND J, GEMZELL C.A.
The transplacental passage of various steroid hormones in mid-pregnancy. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH, 17, 2007, 1961.

- 195 - MIGEON C.J, BERTRAND J, WALL P.E.
Physiological disposition of 4-C-14 cortisol during late pregnancy. J. of CLIN. INVEST. 36, 1 350, 1957.

- 196- MIGEON C.J, BERTRAND J, WALL P.E, STEMPELL R.S, PRYTOWSKY H.
Metabolism and placental transmission of cortisol during pregnancy near term. CIBA FOUND. COLL. ON ENDOCR. 11, 338, 1957.

- 197 - MIGEON C.J, KELLER A.R, HOLMSTROM E.G.
Dehydroepiandrosterone, androsterone and 17-hydroxy-corticosteroid levels in maternal and cord plasma in cases of vaginal delivery. BULLETION OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL. 97, 415, 1955.

- 198 - MIGEON C.J, KELLER A.R, LAWRENCE B, SHEPARD T.
Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma. Effect of age and sex. Day to day and diurnal variations. J. CLIN. ENDOCR. AND METAB. 17, 1051, 1957.

- 199 - MIGEON C.J, PLAGER J.E
Identification and isolation of DHIA from peripheral human plasma. J. of BIOL. CHEMISTRY, 209, 767, 1954.

- 200 - MIGEON C.J, PRYSTOWSKY H, GRUMBACH M.M, BYRON M.C.
Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids: comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of A.C.T.H. and hydrocortisone administration. J. of CLIN. INVEST. 35, 488, 1956.

- 201 - MILLS I.H.
Dans discussion de PETERSON: The miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH. 15, 231, 1959.

- 202 - MILLS I.H., SCHEDL H.P., CHEN P.S, BARTTER F.C.
The effect of estrogen administration on the metabolism and protein binding of hydrocortisone. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 20, 515, 1960.

- 203 - MOERI E.
Les surrénales chez le foetus, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. (Rapports avec l'hypophyse. Signification et involution de la corticale fœtale. Lacunes de la corticale externe. Surrénales de l'anencéphalie). ACTA ENDOCR. 8, 259, 1951.

- 204 - MOSZKOWSKA A.
Pouvoir corticotrope et gonadotrope de hypophyse de l'embryon de poulet. C.R. SOC. BIOL. PARIS, 143, 1332, 1949.

- 205 - MULLER A, GAUTIER A.
Etude de l'élimination de l'aldostérone et du sodium chez le nouveau-né.HELVETICA PAEDIATRICA ACTA, 13, 1,

- 206 - NEHER R, MEYSTRE CH, WETTSTEIN A.
Cité par KLEIN R. Evidence for and against the existence of a salt-losing hormone. J. of PEDIATRICS, 57, 452, 1960.

- 207 - NICHOLS J.
Observations on the adrenal of the premature annencephalic fetus. ARCH. PATH. 62, 312, 1956.

- 208 - NICHOLS J, LESCURE O.L, MIGEON C.J.
Levels of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in maternal and cord plasma in term anencephaly. J. of CLIN. ENDOCR. and METAB. 18, 444, 1958.

- 209 - NORYMBERSKI J.K, STUBBS R.D.
Cité par BIRKE & Coll. Plasma levels of 17-hydroxycorticostéroids and urinary excretion pattern of ketosteroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCR. 27, 389, 1958.

- 210 - NUYENS A.J.J.G
Cité par BIRKE & Coll. Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of ketosteroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCR. 27, 389, 1958.

- 211 - OERTEL EIK-NES
ACTA ENDOC. 28, 293, 1958.

- 212 - OLIVI O, RAMENGHI M, COPPINI D, MONTORSI M, SPADA A.
L'eliminazione urinaria di aldosterone nell'età pediatrica, con particolare riferimento al periodo neonatale. MIN. MED. 56, 2 411, 1957.

- 213 - OPPE T.E, GIBBS I.E.
Sulphobromophthalein excretion in premature infants. ARCH. DIS. CHILD. 34, 125, 1959.

- 214 - OSINSKI P.A.
Adrenal steroids metabolism in the placenta of the rabbit. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN. May, 1962.

- 215 - PEARLMAN W.J, PINCUS G.
Cité par BIRKE : Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-steroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCR. 27, 389, 1958.

- 216 - PERON F.
Données nouvelles sur le mécanisme d'action de la corticotrophine. EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE. 22ème série, 185, 1960.

- 217 - PERRY
Dans discussion MIGEON C.J. Dehydroepiandrosterone and androsterone in maternal and cord plasma. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. Gardner ldt NEW YORK, GRUNE & STATTON, 1956.

- 218 - PETERSON R.E.
The miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. RECENT PROGRESS IN HORMONES RESEARCH. 15, 231, 1959.

- 219 - PETERSON R.E, NOKES G, CHEN P.S, BLACK R.L.
Estrogens and adrenocortical function in man. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 20, 495, 1960.

- 220 - PICON L.O.
Action de l'hypophyse et des surrénales maternelles sur le poids des surrénales du fœtus de Rat. C.R. SOC. BIOL. 152, 1 469, 1958.

- 221 - PINCUS G.
Recent developments in the study of adrenal cortical steroid biogenesis. BIOCHEMISTRY OF STEROIDS. PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY, VIENNA, 1958.

- 222 - PINCUS G.
The metabolism and mode of action of the adrenocortical hormones. Introductory review. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 223 - POLVANI F, ROVERSI G.D, SILVESTRINI R, BOMPIANI A.
Biosintesi dei 17-OH-corticosteroidi nella placenta umana in vitro. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS, MILAN, May 1962.

- 224 - POULTON B.R, REECE R.P.
The activity of the pituitary adrenal cortex axis during pregnancy and lactation. ENDOCR. 61, 217, 1957.

- 225 - READ Ch.H, VENNING E.H, RIPSTEIN P.P.
Adrenal cortical function in newly born infants.
J. of CLIN. ENDOCR. 10, 845, 1950.

- 226 - REYNOLDS J.W, COLLE E, ULSTROM R.A.
Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. V - Physiologie disposition of exogenous cortisol loads in the early neonatal period. J. of CLIN. ENDOCR. and METAB. 22, 245, 1962.

- 227 - ROBERTSON M.E, STIEFEL M, LAIDLAW J.C.
The influence of oestrogen on the secretion disposition and biologic activity of cortisol. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 19, 1381, 1959.

- 228 - ROBINSON H.J, BERNHARD W.G, GRUBIN H, WANNER H, SEWEKOW G.W. SILBER R.H.
17-21 dehydroxy-20 ketosteroids in plasma during and after pregnancy. J. of CLIN. ENDOCR. METAB., 15, 317, 1955.

- 229 - ROSA
Endocrinologie sexuelle du fœtus féminin. MASSON,1955.

- 230 - ROSS M.H.
Electron microscopy of the human fœtal adrenal cortex. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 231 - SALHANICK
Cité par SCHWARZ-TIENE SERENI, fisiologia e patologia del corticosurrene nel lattante e nel neonato. MINERVA NIPIOLOGICA. 10, 1, 1960.

- 232 - SALMI T, PEKKARIMEN A, KEIKKILA S.
Excretion of the total 17 -hydroxycorticosteroids into the urine of newborn prematures and infants (boys) during the first two days and the first month (a preliminary report). ANN. POEDIAT. FENN. 3, 70, 1957.

- 233 - SANBERG A.A.
Dans discussion PETERSON: the miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH, 15, 231, 1959.

-234- SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R, ANTONIADES H.N.
The binding of steroids and steroid conjugates to human plasma porteins. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH. 13, 209, 1957.

- 235 - SANDBERG A.A, SLAUNWHITE W.R.
Transcortin: a corticosteroid binding protein of plasma. II - levels in various conditions and the effect of estrogens. J. of CLIN. INVEST. , 38, 1 290, 1959.

- 236 - SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R., CARTER A.C.
Transcortin: a corticosteroid binding protein of plasma. III - the effects of various steroids. J. of CLIN. INVEST., 39, 1914, 1960.

- 237 - SARRUT S., NEZELOF C.
Maturation hépatique, aspects histologiques. REVUE INTERNATIONALE D'HEPATOLOGIE. 9, 425, 1959.

- 238 - SCHULLER E.
Corticosteroid-ausscheidung in der normalen graviditat. ACTA ENDOC. 25, 245, 1957.

- 239 - SCHWARZ-TIENE E., SERENI F.
Fisiologia e patologia del corticosurrene nel lattante e nel neonato. MINERVA NIPIOLOGICA, 10, 1, 1960.

- 240 - SCHWERS J.
Oestrogen metabolism in the human newborns. I - pattern of œstrogens in the plasma during the first days of life. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, May 1962.

- 241 - SEEMAN A, VARANGOT J, GUIGUET C, CEDARD L.
Sur les valeurs des taux plasmatiques des 17-hydroxycorticostéroïdes libres chez la femme au cours de la grossesse, de l'accouchement, et dans le sang du cordon. C.R. SOC. BIOL. 149, 637, 1955.

- 242 - SLAUNWHITE W.R., SANBERG A.A.
Transcortin: a corticosteroid binding protein of plasma. J.of . CLIN. INVEST. , 38, 384, 1959.

- 243 - SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A.
Disposition of radioactive 17 ∝ OH progestérone, 6 ∝ méthyl 17 ∝ acetoxyprogesterone and 6 ∝ methyl prednisolone in human subjects. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 21, 753, 1961.

- 244 - SLOPER J.C.
Morphological aspects of hypothalamic control of anterior pituitary function. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX, GLASGOW, july 1960.

- 245 - SOLOMON S. & Coll.
Thebiosynthesis of Δ 4 androstene-dione and 17-hydroxy-progesterone from progesterone by surviving human fetal adrenals. J. BIOL. CHEM. 233, 1084, 1958.

- 246 - SOLOMON S., WATANABE M, DOMINGUEZ O.V, GRAY M.J, MEEKER C.I SIMS E.A.H.
Progesterone and aldosterone secretion rates in pregnancy. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, May 1962.

- 247 - STOA K.F., AARSKOG D., SKARSTEN K., THORSEN T.
Urinary œstrogens in the newborn. INTERNATION CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, may 1962.

- 248 - STONE HETCHER.
Cité par PINCUS: Récent developments in the study of adrenal cortical steroid biogenesis. BIOCHEMISTRY OF STEROIDS. PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS OF BIOCHEMISTRY. VIENNA, 1958.

- 249 - SULMAN
Cité par LUNDIN P.M. : corticotrophic activity of human placenta. ACTA ENDOCR. 26, 388, 1957.

- 250 - SYMINGTON T.
Morphology and zoning of the human adrenal cortex: Introductory review . CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX, GLASGOW, July 1960.

- 251 - TAIT J.F.
Dans discussion PETERSON : the miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH. 15, 231, 1959.

- 252 - TAIT J.F. , TAIT S.A.S., LITTLE B. , LAUMAS K.
The metabolism of aldosterone in man. CONFERENCE ON THE HUMAN ADRENAL CORTEX. GLASGOW, July 1960.

- 253 - TOMKINS G.M., ISSELBACHER K.
Enzymatic mechanisms of hormones metabolism. RECENT PROGRESS IN HORMONE RESEARCH. 12, 125, 1957.

- 254 - TOUCHSTONE J.C., GREENE J.W.
Free estriol in blood plasma. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 20, 647, 1960.

- 255 - TROEN P.
Perfusion studies of the human placenta. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, may 1962.

- 255 a - TUCHMAN,DUPLESSIS, LAROCHE J.C.
Observations sur l'anencéphalie humaine. C.R. SOC. BIOL. 1, 745, 1958.

- 256 - ULSTROM R.A.
Dans discussion GREENBERG R.E. : comparaison of the in vitro metabolism of tetrahydrocortisone in the fetal, newborn pregnant and non pregnant adult rat liver. A M A J. DIS. CHILD. 98, 670, 1959.

- 257 - ULSTROM R.A. & COLLE E.
Neonatal adrenal function. STAFF MEETING OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA HOSPITALS. THE MEDICAL BULLETIN, May 1959.

- 258 - ULSTROM R.A. & COLLE E.
Cortisol metabolism in the newborn. A M A J. DIS. CHILD. 98, 505, 1959.

- 259 - ULSTROM R.A., COLLE E, BURLEY J., GUNVILLE R.
Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. I - urinary excretion of free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in normal full-term infants. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 20, 1066, 1960.

- 260 - ULSTROM R.A., COLLE E, BURLEY J., GUNVILLE R.
Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. II - urinary excretion of 6 β hydroxycortisol and other polar metabolites. J. of CLIN. ENDOCR. METAB. 20, 1081, 1960.

- 261 - ULSTROM R.A., DOEDEN D.
Chromatographic studies of urinary steroids in term and premature infants. ADRENAL FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. GARDNER ldt. NEW YORG, GRUNE & STATTON, 1956.

- 262 - URQUHART J., YATES F.E., HERBST L.
Hepatic regulation of adrenal cortical function. ENDOCRINOLOGY, 64, 816, 1959.

- 263 - VARANGOT J., SEEMAN A., CEDARD L., GUIGUET C.
Influence de la grossesse et de l'accouchement sur le taux plasmatique des 17-21 dihydroxy-20-cetostéroïdes libres et conjugués. C.R. SOC. BIOL. 149, 1764, 1955.

- 264 - VARANGOT J., CEDARD L., YANNOTTI S.
The biosynthesis of estriol in "in vitro" placental perfusion. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, may 1962.

- 265 - VENNING E.
Cité par BIRKE: plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of keto-steroids in normal pregnancy. ACTA ENDOCRINOLOGICA. 27, 389, 1958.

- 266 - VENNING E.
The effect of A.C.T.H. during the neonatal period proceed. first clinical A.C.T.H. conférence. J.R. MOTE ldt, NEW YORK BLAKISTON, 1950.

- 267 - VENNING E., SYBULSKI S.
In vitro biosynthesis of steroids in placental tissues. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, may 1962.

- 268 - VEST M.F.
Studien zur entwickleing des glukuronid bildungs. Vermögens der laber blim neugeborenen. Das verhalten des aminophenol glukuronids im blut nach verabreichung von acetanilid. SCHWEIZ. MED. WSCHA. 89, 102, 1959.

- 269 - VEST M.F.
Insufficient glucuronide formation in the newborn and its relationship to the pathogenesis of icterus neonatorum. ARCH. DIS. CHILD. 33, 473, 1958.

- 270 - VEST M.F., STREIFF R.R.
Studies on glucuronide formation in newborn infants and older children. A M A J. DIS. CHILD. 98, 688, 1959.

- 271 - VILLEE D.B.
Patterns of steroid synthesis in adrenal and gonadal tissues. A M A J. DIS. CHILD. 100, 489, 1960.

- 272 - VILLEE D.B., ENGEL L.L., VILLEEE C.A.
Steroid hydroxylation in human ~~(adrenal cortex)~~ fetal adrenals. ENDOCRINOLOGY, 65, 465, 1959.

- 273 - VILLEE C.A., LORING J; , VILLEE D.
Synthesis of dehydroepiandrosterone and 16-hydroxypregnanolone. INTERNATIONAL CONGRESS ON HORMONAL STEROIDS. MILAN, May 1962.

- 274 - VOGT M.
Cité par MIGEON & Coll. Metabolism and placental transmission of cortisol during pregnancy, near term. CIBA FOUND. COLL. ENDOCR. 11, 338, 1957.

- 275 - WALLACE E.Z., CARTER A.C.
Studies on the mechanism of the plasma 17-hydroxycorticosteroid elevation induced in man by estrogens. J. of CLIN. INVEST. 39, 601, 1960.

- 276 - WALLACE E.Z., SILBERGERG H.I., CARTER A.C.
Effect of ethinyl œstradiol on plasma 17-hydroxycorticosteroids. P.S. EXP. BIOL. MED. 95, 805, 1957.

- 277 - WESTPHAL V. , FIRSCHEIN H.E., PEARCE E.M.
Binding of hydrocortisone 4-C-14 and progesterone 4-C-14 to serum albumin demonstrated by paper electrophoresis. SCIENCE, 121, 601, 1955.

- 278 - WETTSTEIN A.
Biosynthèse des hormones stéroïdes. EXPERIENTIA, 17, 329, 1961.

- 279 - WHITELEY H.J., STONER H.B.
The effect of pregnancy on the human adrenal cortex. J. of ENDOCR. 14, 325, 1957.

- 280 - WOLMAN B.
The function of the adrenal glands in the newborn. ARCH. DIS. CHILD. , 27, 283, 1952.

- 281 - ZANDER J., SOLTH K.
DIE ausscheidung der C-21-steroid bei neugeborenen. KLIN. WCHNSCHR. , 31, 317, 1953.

- 282 - ZEISEL H., PRESSLER M.
Die corticoide und neutralen C-17-ketosteroide in harn des Kindes: dis steroidausscheidung im saüglingalter, Z. KINDERHEILK, 72, 675, 1953.